



Союз педиатров России

ISSN 1727-5776

Научно-практический журнал Союза педиатров России

Педиатрическая фармакология

2007 / том 4 / № 3



2007



Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»

Если бы ребенок мог выбирать - он выбрал бы Инфанрикс

- Для массовой вакцинации в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок⁵
- Отличный профиль безопасности: доказано в мире, подтверждено в России^{1,2,3}
- Внутримышечно, 0,5 мл, в шприц-дозе в 3, 4, 5, 6, 18 месяцев жизни⁴



ГлаксоСмитКляйн

Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17, стр. 3. Тел.: (495) 777-89-00, факс: (495) 777-89-01

ИнфанриксTM
Ацеллюлярная АКДС-вакцина

Защита, не вызывающая сомнений

Информация, содержащаяся в данной рекламе, предназначена для медицинских работников.
За дополнительной информацией обращайтесь в компанию «ГлаксоСмитКляйн» по тел.: (495) 777-89-00

ИНСТРУКЦИЯ

по применению вакцины ИНФАНРИКС® (вакцина дифтерийно-столбнячная трехкомпонентная бесклеточная коклюшная адсорбированная жидкая) (в сокращении)

Регистрационный номер: П № 016083/01
Инфанрикс® соответствует требованиям ВОЗ в отношении производства субстанций биологического происхождения и вакцин против дифтерии, столбняка и коклюша.

Назначение

- Первичная вакцинация против дифтерии, столбняка и коклюша детей с 3 мес.
- Ревакцинация детей, которые ранее были иммунизированы тремя дозами бесклеточной коклюшно-дифтерийно-столбнячной или цельноклеточной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакцины.

Противопоказания

- Известная гиперчувствительность к любому компоненту настоящей вакцины, а также в случае, если у пациента возникали симптомы гиперчувствительности после предыдущего введения Инфанрикс®.
- Сильная реакция (температура выше 40 °С, гиперемия или отек более 8 см в диаметре) или осложнение (коллапс или шокоподобное состояние, развившиеся в течение 48 ч после введения вакцины; непрерывный плач, длящийся 3 ч и более, возникший в течение 48 ч после введения вакцины; судороги, сопровождаемые или не сопровождаемые лихорадочным состоянием, возникшие в течение 3 суток после вакцинации) на предыдущее введение вакцины Инфанрикс®.
- Энцефалопатия, развившаяся в течение 7 дней после предыдущего введения вакцины, содержащей коклюшный компонент. В этом случае курс вакцинации следует продолжать дифтерийно-столбнячной вакциной.

Способ применения и дозы

Разовая доза вакцины составляет 0,5 мл. Курс первичной вакцинации состоит из 3 доз вакцины, вводимых согласно Национальному календарю профилактических прививок России в 3, 4, 5 и 6 мес жизни; ревакцинацию проводят в 18 мес.

Побочные реакции

Приведенные данные свидетельствуют, что вакцина Инфанрикс® обладает более низкой реактогенностью по сравнению с цельноклеточными коклюшно-дифтерийно-столбнячными вакцинами.

При назначении Инфанрикс® очень редко регистрировались аллергические реакции, включая анафилактические.

Особые указания

ВИЧ-инфекция не является противопоказанием к вакцинации.

Форма выпуска

По 0,5 мл (1 доза) в шприце нейтрального стекла типа I (ЕФ) вместимостью 1 мл с 2 иглами. Носик шприца

укупорен пробкой из бутылкачука. По 1 шприцу с 2 иглами в блистере вместе с инструкцией по применению в картонной коробке.

Срок годности, условия хранения и транспортировки
Срок годности – 3 года.

Препарат с истекшим сроком годности применению не подлежит.

Хранить в недоступном для детей месте при температуре от 2 °С до 8 °С. Не замораживать.

Производитель
Вакцина производится компанией «ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалс с.а.», Бельгия.

1, Bernstein et al. Pediatr Inf Dis 1993; 12, 131. 2. Greco D. et al. NEJM 1996. 3. Таточенко В.К., Намазова Л.С., Харит С.М. Реактогенность и безопасность адсорбированных вакцин против коклюша, дифтерии, столбняка: результаты наблюдательного многоцентрового исследования, журнал "Вопросы современной педиатрии", в печати. 4. Инструкция по применению вакцины Инфанрикс®. 5. Приказ от 21.06.2001 г. № 229 "О Национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям".

Педиатрическая фармакология



Союз
педиатров
России

Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2003 г.

Выходит один раз в два месяца

Учредитель

Союз педиатров России

Главный редактор

Намазова Л.С.

Заместители главного редактора

Коростовцев Д.С., Чумакова О.В.

Научные редакторы

Антонова Е.В., Буслаева Г.Н.

Ответственный секретарь

Сурков А.Г.

Секретариат редакции

Вишнева Е.А., Алексеева А.А.

Дизайн

Архутин А.Б.

Выпускающий редактор

Пугачева У.Г.

Отдел рекламы

rek@nczd.ru

rek1@nczd.ru

Телефон (495) 132-30-43

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)

Булатова Е.М. (Санкт-Петербург)

Вавилова В.П. (Кемерово)

Волков А.И. (Нижний Новгород)

Вялкова А.А. (Оренбург)

Гаращенко Т.И. (Москва)

Горелов А.В. (Москва)

Джумагазиев А.А. (Астрахань)

Зырянов С.К. (Москва)

Ефимова А.А. (Москва)

Иванова В.В. (Санкт-Петербург)

Ильина Н.И. (Москва)

Казначеева Л.Ф. (Новосибирск)

Караулов А.В. (Москва)

Карпукhin Е.В. (Казань)

Кешишян Р.А. (Москва)

Ковтун О.П. (Екатеринбург)

Коновалова С.Р. (Москва)

Конь И.Я. (Москва)

Коровина Н.А. (Москва)

Короткий Н.Г. (Москва)

Корсунский А.А. (Москва)

Кузенкова Л.М. (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)

Шилиев 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 ООО «М-Студио», в типографии ООО «Формат-Принт», 152900, г. Рыбинск, Ярославская обл., ул. Луговая, 7, ц. 5

Тираж 5000 экземпляров

Подписные индексы в каталоге

«Роспечать»

Для физических лиц – 18100

Для юридических лиц – 18101

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

СОДЕРЖАНИЕ

	ОБРАЩЕНИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
5	Л.С. Намазова
	ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
6	Т.В. Строкова, О.С. Гундобина, А.Б. Галич, Т.Б. Сенцова, Е.Л. Туманова и соавт. ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В У ДЕТЕЙ
13	А.Ю. Томилова, Л.С. Намазова, Л.М. Кузенкова, О.И. Маслова, А.М. Мамедъяров ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ
18	Е.И. Гусев, О.А. Громова, А.А. Никонов, Е.В. Уварова, Т.Р. Гришина и соавт. ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ МАГНЕЗИАЛЬНОЙ И НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С РАННИМИ ФОРМАМИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ
26	А.С. Колбин, А.В. Харчев ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОСТИМУЛЯТОРОВ ПРИ ОСТРЫХ ИНФЕКЦИЯХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ. ЗАРУБЕЖНЫЙ ОПЫТ — ВЗГЛЯД С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ
35	О.Н. Брянцева, Е.Е. Тихомиров, Н.В. Журкова, Н.И. Вознесенская, Г.М. Баязутдинова и соавт. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА β_2-АДРЕНЕРГИЧЕСКОГО РЕЦЕПТОРА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ БРОНХОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ
40	О.А. Гра (конкурс молодых ученых) АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ СИСТЕМЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ CYP1A1 И GST С РИСКОМ РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВА ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ
45	Е.В. Старовойтова, В.В. Ботвиньева, А.М. Федоров, В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе, А.С. Дарманян СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УРОВНЯ ЛЕЙКОЦИТОЗА, С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА, ПРОКАЛЬЦИТОНИНА ПРИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОСТРЫХ ТОНЗИЛЛИТОВ У ДЕТЕЙ
50	В.Н. Тимченко, Н.М. Калинина, И.В. Бабаченко, Е.Б. Павлова, Т.К. Стебунова, Е.В. Баракина КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНТЕРФЕРОНА АЛЬФА-2 В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ЗАТЯЖНЫМИ РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ ФОРМАМИ ПСЕВДОТУБЕРКУЛЕЗА
	ФАРМАКОЭКОНОМИКА В ПЕДИАТРИИ
56	А.С. Колбин КОММЕНТАРИЙ НА СТАТЬЮ Д.Ю. БЕЛОУСОВА «ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ»
	ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
58	Б.С. Белов, Т.П. Гришаева А-СТРЕПТОКОККОВЫЙ ТОНЗИЛЛИТ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
	ЛЕКЦИИ
67	Р.Р. Шиялев, Т.Р. Гришина, О.А. Громова, С.А. Галицкая, Т.Е. Сатарина СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВИТАМИНОТЕРАПИИ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА
70	Ю.З. Гендон МАССОВАЯ ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ СНИЖАЕТ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ГРИППОМ НЕВАКЦИНИРОВАННОГО НАСЕЛЕНИЯ
73	В.К. Таточенко БЕЗОПАСНОСТЬ ВАКЦИНАЦИИ: СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ
	В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРОВ
80	Ю.Л. Солдатский, Е.К. Онуфриева, Ю.В. Стрыгина, Н.В. Щепин, С.Ф. Гаспарян ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕСТНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ ФАРИНГИТОВ У ДЕТЕЙ ПРЕПАРАТАМИ, СОДЕРЖАЩИМИ БИКЛОТИМОЛ
84	Р.М. Торшхоева, Е.А. Вишнева, А.А. Алексеева, Л.С. Намазова О ВОЗМОЖНОСТИ ВВЕДЕНИЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРЕПАРАТА ЧЕРЕЗ НЕБУЛАЙЗЕР ПРИ ОБОСТРЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ
88	С.С. Антонова, В.В. Ботвиньева, Л.С. Намазова КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОГО АДЕНОИДИТА У ДЕТЕЙ
92	От редакции АНТИ-IgE ТЕРАПИЯ — ПРОРЫВ В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ
94	О.В. Кисельникова, Т.Г. Пухова ВОЗМОЖНОСТИ ФИТОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ПИЕЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ
	ИНФОРМАЦИЯ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
98	ПРИКАЗ № 320 ОТ 07 МАЯ 2007 Г. «ОБ ОКАЗАНИИ ВО II–IV КВАРТАЛАХ 2007 ГОДА ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ЗА СЧЕТ СРЕДСТВ ФЕДЕРАЛЬНОГО БЮДЖЕТА В ФЕДЕРАЛЬНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ И В МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ, НАХОДЯЩИХСЯ В ВЕДЕНИИ СУБЪЕКТОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И МУНИЦИПАЛЬНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ»
	ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ
110	ВСЕСОЮЗНОМУ ОБЩЕСТВУ ДЕТСКИХ ВРАЧЕЙ — СОЮЗУ ПЕДИАТРОВ РОССИИ — 80 ЛЕТ!
	ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ
111	ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ ПУБЛИКАЦИЙ
	ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ
112	ИГОРЬ МИХАЙЛОВИЧ ВОРОНЦОВ

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.

Editorial secretary

Surkov A.G.

Secretaries-general

Vishneva Ye.A., Alekseeva A.A.

Art director

Arkhutik A.B.

Publishing editor

Pugacheva U.G.

Advertising department

rek@nczd.ru

rek1@nczd.ru

Phone: (495) 132-30-43

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)

Bulatova Ye.M. (St.Petersburg)

Volkov A.I. (Nizhniy Novgorod)

Vyalkova A.A. (Orenburg)

Garaschenko T.I. (Moscow)

Gorelov A.V. (Moscow)

Dzhumagaziev A.A. (Astrahan')

Efimova A.A. (Moscow)

Ivanova V.V. (St.Petersburg)

Ilyina N.I. (Moscow)

Kaznacheeva L.F. (Novosibirsk)

Karaulov A.V. (Moscow)

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)

Kovtun O.P. (Ekaterinburg)

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)

Vavilova V.P. (Kemerovo)

Yatsyik G.V. (Moscow)

Zyryanov S.K. (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 «M-Studio» in the printing office «Format-Print», № 7, Lugovaya street, Rybinsk, Yaroslavl' region, 152900. Circulation 5000 copies.

Subscription indices are in catalogue «Rospechat»

For natural persons – 18100

For juridical persons – 18101

CONTENT

	EDITOR'S-IN-CHIEF ADDRESS
5	L.S. Namazova
	ORIGINAL ARTICLES
	T.V. Strokova, O.S. Gundobina, A.B. Galich, T.B. Sentsova, Ye.L. Tumanova et al.
6	TREATMENT FOR THE CHRONIC HEPATITIS B AMONG CHILDREN
	A.Y. Tomilova, L.S. Namazova, L.M. Kuzenkova, O.I. Maslova, A.M. Mamed'iarov
13	COMPLEX THERAPY IMPACT ON THE QUALITY OF LIFE OF CHILDREN WITH ALLERGIC RHINITIS
	E.I. Gusev, O.A. Gromova, A.A. Nikonov, E.V. Uvarova, T.R. Grishina et al.
18	POSSIBILITIES OF COMBINATIONAL MAGNESIAL AND NEUROPROTECTOR THERAPY IN PATIENTS WITH EARLY CEREBROVASCULAR PATHOLOGY
	A.S. Kolbin, A.V. Kharchev
26	APPLICATION OF IMMUNOSTIMULANTS TO ADDRESS THE ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS AMONG CHILDREN. FOREIGN EXPERIENCE — EVIDENCE BASED MEDICINE VIEWPOINT
	O.N. Briantseva, Ye.Ye. Tikhomirov, N.V. Zhurkova, N.I. Voznessenskaya, G.M. Bayazutdinova et al.
35	POLYMORPHISM OF THE GENE OF β_2-ADRENERGIC RECEPTOR AND EFFICIENCY OF THE BRONCHOLYTIC THERAPY AMONG CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA
	O.A. Gra (competition of young scientists)
40	ASSOCIATION OF POLYMORPHISM IN BIOTRANSFORMATION SYSTEM GENES CYP1A1 AND GST WITH RISK OF RELAPSE IN CHILDHOOD ACUTE LEUKEMIA
	Ye.V. Starovoytova, V.V. Botvinieva, A.M. Fiodorov, V.K. Tatochenko, M.D. Bakradze, A.S. Darmanian
45	COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF LEUKOCYTOSIS LEVEL, C-REACTIVE PROTEIN, PROCALCITONIN IN DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF ACUTE TONSILLITIS AMONG CHILDREN
	V.N. Timchenko, N.M. Kalinina, I.V. Babachenko, Ye.B. Pavlova, T.K. Stebunova, Ye.V. Barakina
50	CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFICIENCY OF INTERFERON ALPHA-2 AS A PART OF COMPLEX THERAPY OF CHILDREN, SUFFERING FROM THE LINGERING RECURRENT FORMS OF PSEUDOTUBERCULOSIS
	PHARMACOECONOMICS IN PEDIATRICS
	A.S. Kolbin
56	COMMENT ON THE ARTICLE BY D.YU. BELOUSOV — «ECONOMIC ANALYSIS OF THE FLU VACCINAL PREVENTION AMONG CHILDREN AND TEENAGERS»
	LITERATURE REVIEWS
	B.S. Belov, T.P. Grishayeva
58	A-STREPTOCOCCAL TONSILLITIS: MODERN ASPECTS OF ANTIBACTERIAL THERAPY
	LECTURES
	R.R. Shilyaev, T.R. Grishina, O.A. Gromova, S.A. Galitskaya, T.E. Satarina
67	CURRENT APPROACH TO VITAMIN THERAPY IN CHILDREN OF THE EARLY CHILDHOOD PERIOD
	Yu.Z. Gendon
70	MASS VACCINATION OF CHILDREN REDUCES FLU SICK RATE OF THE UNVACCINATED POPULATION
	V.K. Tatochenko
73	VACCINATION SAFETY: MODERN DATA
	FOR THE PRACTICAL USE IN PEDIATRICS
	Yu.L. Soldatsky, Ye.K. Onufrieva, Yu.V. Strygina, N.V. Shchepin, S.F. Gasparian
80	EFFICIENCY EVALUATION OF THE TOPICAL THERAPY OF ACUTE PHARYNGITISES AMONG CHILDREN BY MEANS OF BICLOTYMOL-CONTAINED MEDICATIONS
	R.M. Torshkhoyeva, Ye.A. Vishniova, A.A. Alekseyeva, L.S. Namazova
84	OF THE POSSIBILITY TO ADMINISTER THE ANTIINFLAMMATORY MEDICATION THROUGH A NEBULISER DURING ACUTE OF BRONCHIAL ASTHMA AMONG CHILDREN
	S.S. Antonova, V.V. Botvinieva, L.S. Namazova
88	CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL SUBSTANTIATION OF THE PROBIOTIC MEDICINE APPLICATION TO PREVENT THE EXACERBATIONS OF THE CHRONIC ADENOIDITIS AMONG CHILDREN
	From edition
92	ANTI-IgE THERAPY — BREAKTHROUGH IN TREATMENT FOR BRONCHIAL ASTHMA
	O.V. Kisel'nikova, T.G. Pukhova
94	PHYTOTHERAPY OPPORTUNITIES IN TREATMENT FOR THE RECURRENT PYELONEPHRITIS AMONG CHILDREN
	INFORMATION OF MINISTRY OF HEALTH AND SOCIAL DEVELOPMENT
98	ORDER № 320 AS OF MAY 7, 2007 «ON THE HIGH-TECH MEDICAL ASSISTANCE IN II–IV QUARTERS OF THE YEAR 2007 IN THE FEDERAL MEDICAL INSTITUTIONS AND MEDICAL INSTITUTIONS UNDER JURISDICTION OF THE CONSTITUENTS OF THE RUSSIAN FEDERATION AND MUNICIPAL ENTITIES AT THE EXPENSE OF THE FEDERAL BUDGET»
	INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA
110	THE 80TH ANNIVERSARY OF ALL-UNION SOCIETY OF CHILDREN DOCTORS — THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA!
	INFORMATION FOR AUTHORS
111	RULES FOR PUBLICATIONS REGISTRATION
	IN MEMORY OF
112	IGOR' MIHAILOVICH VORONTSOV



Дорогие друзья!

Кто-то привык летом отдыхать... Но вы, дорогие коллеги, детские врачи, я уверена, как обычно на лето оставили себе кучу литературы по разным медицинским проблемам для ознакомления. Ведь действительно, когда же еще можно спокойно изучить так необходимую для повседневной работы информацию, как не в отпуске. Ну а мы, со своей стороны, тоже летом не отдыхаем, а готовим для вас новые номера нашего журнала.

В этом, третьем, номере мы традиционно продолжаем тему прошлых выпусков «Иммунопрофилактика и иммунотерапия в педиатрии» — читайте новые статьи А.С. Колбина и А.В. Харчева «Применение иммуностимуляторов при острых инфекциях дыхательных путей у детей. Зарубежный опыт — взгляд с позиций доказательной медицины», В.Н. Тимченко с соавторами «Клинико-иммунологическая эффективность интерферона альфа-2 в комплексной терапии детей, больных затяжными рецидивирующими формами псевдотуберкулеза», С.С. Антоновой с соавторами «Клинико-иммунологическое обоснование применения пробиотического препарата для профилактики обострений хронического аденоидита у детей» и два очень познавательных и ценных для педиатров материала про вакцинацию В.К. Таточенко и Ю.З. Гендона.

Продолжили мы и темы прошлого номера по аллергии и дисмикрозлементозам. Читайте новые статьи «Влияние комплексной терапии на качество жизни детей с аллергическим ринитом» А.Ю. Томиловой и соавторов, «О возможности введения противовоспалительного препарата через небулайзер при обострении бронхиальной астмы у детей» Р.М. Торшхоевой и соавторов, «Возможности комбинированной магнезиальной и нейропротекторной терапии у больных с ранними формами цереброваскулярной патологии» Е.И. Гусева и соавторов и «Современные подходы к витаминотерапии детей раннего возраста» Р.Р. Шиляева с соавторами, а также новые данные про анти-IgE терапию (настоящий прорыв в лечении бронхиальной астмы!).

Этот номер журнала продолжает также парад работ молодых ученых. Мы публикуем очень интересную статью О.А. Гра «Ассоциация полиморфизма генов системы биотрансформации CYP1A1 и GST с риском развития рецидива острого лейкоза у детей», а также комментарий А.С. Колбина на статью Д.Ю. Белоусова, опубликованную в прошлом номере. Кстати, по проблеме генетических исследований мы решили напечатать еще одну работу (О.Н. Брянцевой и соавторов) — по полиморфизму генов у детей с астмой. Ну и для того, чтобы расширить круг проблем, интересующих детских врачей, в данный номер мы также включили несколько материалов на другие актуальные для педиатрии темы: «Сравнительная характеристика уровня лейкоцитоза, С-реактивного белка, прокальцитонина при дифференциальной диагностике острых тонзиллитов у детей» (Е.В. Старовойтова с соавторами), «А-Стрептококковый тонзиллит: современные аспекты антибактериальной терапии» (Б.С. Белов, Т.П. Гришаева), «Оценка эффективности местной терапии острых фарингитов у детей препаратами, содержащими беклотимол» (Ю.Л. Солдатского с соавторами) и «Возможности фитотерапии в лечении рецидивирующего пиелонефрита у детей» (О.В. Кисельниковой, Т.Г. Пуховой). Как мы вам и обещали, представляем тему летнего выпуска нашего журнала — проблемы пищеварительного тракта. В этой рубрике мы печатаем материал Т.В. Строковой и соавторов «Лечение хронического гепатита у детей».

Ну и наконец, вам, безусловно будет интересно узнать, как прошел День Рождения — 80-летний юбилей нашей профессиональной ассоциации, и прочитать отзывы коллег.

Надеемся, летний отпуск за чтением нашего журнала не покажется вам скучным!

**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**

Т.В. Строкова¹, О.С. Гундобина¹, А.Б. Галич¹, Т.Б. Сенцова¹, Е.Л. Туманова¹, В.М. Сенякович¹,
А.С. Потапов¹, Б.С. Каганов²

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² НИИ питания РАМН, Москва

Лечение хронического гепатита В у детей

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНА ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ (ИНТЕРФЕРОН АЛЬФА-2А, ЛАМИВУДИН И ИХ КОМБИНАЦИЯ) У 85 ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В. ОЦЕНЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ БИОХИМИЧЕСКИХ АНАЛИЗОВ КРОВИ, ИССЛЕДОВАНИЙ НА МАРКЕРЫ ГЕПАТИТА В (ИФА, ПЦР), ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПЕЧЕНИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ В, ИНТЕРФЕРОН АЛЬФА-2А, ЛАМИВУДИН.

Контактная информация:

Строкова Татьяна Викторовна,
доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник
гастроэнтерологического отделения
с гепатологической группой Научного
центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 134-15-82
Статья поступила 16.02.2007 г.,
принята к печати 14.06.2007 г.

6

В структуре заболеваний детского возраста важное место занимают хронические болезни печени, характеризующиеся многообразием клинических форм, прогрессирующим течением с нередким исходом в цирроз печени и инвалидизацией больных. Хронические вирусные гепатиты являются одной из актуальных проблем современной гепатологии, что связано с высокой распространенностью данной патологии, медленным прогрессированием и формированием цирроза печени у 25–40% взрослых пациентов. Хронический гепатит В (ХГВ) — одна из главных проблем мирового здравоохранения. В настоящее время в России количество носителей вируса гепатита В (HBV) превышает 5 млн человек, рост заболеваемости отмечают, прежде всего, среди лиц в возрасте 15–30 лет [1].

Основа современного подхода к лечению хронических вирусных гепатитов различной этиологии — положение о том, что течение и исход процесса определяются активностью репликации вируса-возбудителя заболевания. В соответствии с этим основной задачей лечения хронических гепатитов, в том числе ХГВ, является снижение уровня вирусной репликации, вплоть до элиминации возбудителя. До настоящего времени основным препаратом для лечения хронических вирусных гепатитов остается интерферон альфа, так как он обладает противовирусным, иммуномодулирующим и антифибротическим действием. Доказана эффективность препаратов интерферона при ХГВ [2]. В основе противовирусного эффекта интерферона альфа лежит ингибирующее влияние препарата на синтез вирусной ДНК, обусловленное активацией ряда ферментов, в том числе 2,5-олигоаденилатсинтазы и РНК-зависимой протеинкиназы, которые подавляют синтез вирусных белков. Иммуномодулирующее действие связано с повышением клеточного иммунного ответа за счет стимуляции активности цитотоксических Т лимфоцитами и макрофагами. Повышение экспрессии HLA I-го класса на мембране пораженных вирусом клеток стимулирует цитотоксический ответ иммунокомпетентных клеток, участвующих в формировании противовирусного иммунитета.

T.V. Strokov¹, O.S. Gundobina¹, A.B. Galich¹,
T.B. Sentsova¹, Ye.L. Tumanova¹, V.M. Seniakovich¹,
A.S. Potapov¹, B.S. Kaganov²

¹ Scientific Center of Children Health, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

² Research Institute of Nutrition, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

THE ARTICLE DEMONSTRATES THE RESULTS OF THE CLINICAL EFFICIENCY AND TOLERANCE OF DIFFERENT ANTIVIRAL THERAPY SCHEMES (α-INTERFERON, LAMIVUDIN AND THEIR COMBINATION) AMONG CHILDREN WITH CHRONIC HEPATITIS B. THE COMPARATIVE RESEARCH INVOLVED 85 CHILDREN, WHO UNDERWENT THE EXAMINATION OF THE BIOCHEMICAL BLOOD ANALYSIS, HEPATITIS B MARKERS (ELISA, PCR), HISTOLOGICAL STUDY OF THE LIVER TISSUES.

KEY WORDS: CHILDREN, CHRONIC HEPATITIS B, α-INTERFERON, LAMIVUDIN.

**Treatment for the chronic
hepatitis B among children**

Перспективным препаратом для лечения ХГВ считают ламивудин, который является аналогом цитозина. Препарат подавляет репликацию HBV и ингибирует РНК-зависимую обратную транскриптазу HBV с последующим нарушением сборки частиц вириона [3].

Основные задачи противовирусной терапии при ХГВ включают подавление репликации HBV, нормализацию активности трансаминаз, уменьшение активности хронического воспалительного процесса в ткани печени. Показанием к лечению служит наличие ДНК HBV в сыворотке крови, повышенный уровень трансаминаз, наличие воспалительных изменений в ткани печени.

Цель настоящего исследования заключалась в изучении эффективности и безопасности интерферона альфа-2а, ламивудина и их комбинации у детей с ХГВ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С 1999 по 2005 г. в Научном центре здоровья детей РАМН под наблюдением находились 85 детей с диагнозом ХГВ в возрасте от 4-х до 16 лет. В зависимости от используемой схемы противовирусной терапии дети были разделены на 4 группы.

I-я группа — 13 детей, получавшие интерферон альфа-2а (Роферон-А, Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария) по 5 млн ЕД/м² 3 раза в нед в течение 12 мес.

II-я группа — 35 детей, получавшие ламивудин (Зеффикс, Глаксо Вэлком Оперэйшенс, Великобритания) по 3 мг/кг (не более 100 мг/сут) в течение 12 мес.

III-я группа — 23 ребенка, получавшие комбинированную терапию (ламивудин и интерферон альфа-2а в указанных выше дозах). Курс лечения ламивудином составлял 12 мес, интерферон альфа-2а назначали с 3-го мес от начала противовирусной терапии.

Противовирусные препараты назначали на фоне базисной терапии и лечения сопутствующей патологии органов желудочно-кишечного тракта (дискинезии желчного пузыря, хронического гастродуоденита), аллергических заболеваний, патологии уха, горла, носа.

IV-ю группу составили 14 детей, получавших базисную и симптоматическую терапию.

Группы были сопоставимы по возрасту, полу, предполагаемой длительности инфицирования (табл. 1). Среди обследованных пациентов преобладали дети школьного возраста — 78 человек (91,7%).

До начала наблюдения у 39 пациентов [5 (38,5%) детей I-й группы, 14 (40%) — II-й группы, 10 (43,5%) — III-й группы, 10 (47,6%) — IV-й группы] отмечали жалобы на слабость, быструю утомляемость, диспептические явления. Умеренное уплотнение и увеличение печени (на 1–4 см из-под края реберной дуги) отмечено у 31 (36,5%) ребенка, селезенки — у 7 (8,2%) детей. Состояние всех пациентов было клинически стабильным.

В начале исследования активность ферментов [аланин аминотрансферазы (АЛТ), аспартат аминотрансферазы (АСТ)] в сыворотке крови была повышена у 13 (100%) пациентов I-й группы, 30 (85,7%) — II-й группы, 18 (78,3%) — III-й группы, 10 (71,4%) — IV-й группы.

Индекс гистологической активности *Knodell* составил, в среднем, $4,7 \pm 0,9$, $5,4 \pm 0,6$, $6,9 \pm 0,7$ и $5,7 \pm 1,3$ балла в I–IV-й группах соответственно, что соответствует минимальной степени активности хронического гепатита [4].

В крови у всех детей методом ИФА были выявлены HbsAg, HbeAg, анти-HBc, методом ПЦР — ДНК HBV.

Эффективность противовирусной терапии оценивали по биохимическим показателям и данным ПЦР. Критерии оценки противовирусной терапии были следующими.

- ♦ Первичная ремиссия: нормализация активности трансаминаз и элиминация ДНК HBV на фоне терапии.
- ♦ Стабильная ремиссия: сохранение достигнутых результатов в течение 6 мес после отмены терапии.
- ♦ Длительная ремиссия: сохранение достигнутых результатов в течение 12 мес после отмены терапии.
- ♦ Отсутствие ремиссии: сохранение повышенной активности трансаминаз и репликации вируса [1].

Таблица 1. Клинико-лабораторные показатели у детей с ХГВ до начала лечения (n = 85)

Показатель	I-я группа (n = 13)	II-я группа (n = 35)	III-я группа (n = 23)	IV-я группа (n = 14)
Возраст, лет	$11,2 \pm 0,7$	$10,8 \pm 0,6$	$10,3 \pm 0,9$	$11,1 \pm 0,6$
Пол (девочки/мальчики)	4/8	12/23	4/19	5/16
Длительность инфицирования, лет	$8,4 \pm 1,3$	$7,8 \pm 0,7$	$7,3 \pm 0,8$	$8,6 \pm 0,5$
Печень:				
не пальпируется	10	20	15	9
выступает из-под ребра	3	15	8	5
Селезенка:				
не пальпируется	13	32	20	13
выступает из-под ребра	0	3	3	1
Общий билирубин, мкмоль/л	$17,1 \pm 1,7$	$16,6 \pm 8,1$	$13,6 \pm 0,8$	$14,2 \pm 0,9$
Прямой билирубин, мкмоль/л	$1,7 \pm 0,5$	$1,9 \pm 2,1$	$1,7 \pm 0,4$	$1,9 \pm 0,7$
АСТ, ЕД/л	$89,1 \pm 17,8$	$77,1,9 \pm 12,8$	$78,5 \pm 12,3$	$48,4 \pm 8,3$
АЛТ, ЕД/л	$117,8 \pm 28,7$	$117,6 \pm 21,2$	$98,2 \pm 14,8$	$72,8 \pm 11,6$
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	$331,9 \pm 52,1$	$287,7 \pm 23,1$	$235,3 \pm 22,6$	$212,7 \pm 21,7$
γ -Глутамил транспептидаза, ЕД/л	$25,8 \pm 5,8$	$18,9 \pm 2,1$	$23,3 \pm 3,3$	$21,2 \pm 3,2$
HBsAg (+)	13	35	23	21
HBeAg (+)	13	35	23	14
ДНК HBV	13	35	23	21
Индекс гистологической активности, баллы	$4,7 \pm 0,9$	$5,4 \pm 0,6$	$6,9 \pm 0,7$	$5,7 \pm 3$

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне различных схем терапии во всех группах произошло уменьшение активности трансаминаз (рис. 1). До начала противовирусной терапии активность АЛТ в I-й, II-й, III-й, IV-й группах составляла $117,8 \pm 28,7$, $117,6 \pm 21,2$, $96,4 \pm 14,2$, $69,7 \pm 10,0$ ЕД/л соответственно, через 12 мес наблюдения — $56,3 \pm 7,1$, $40,7 \pm 3,8$ ($p < 0,01$), $44,8 \pm 8,2$ ($p < 0,05$), $42,2 \pm 4,2$ ЕД/л соответственно. Снижение активности ферментов отмечено у 9 из 13 детей с исходно повышенным их уровнем в I-й группе (в том числе у 4-х — до нормальных значений). Лечение ламивудином привело к снижению активности АСТ, АЛТ у 26 из 30 детей, в том числе до нормы у 22 (62,8%) человек. При использовании комбинированной схемы противовирусной терапии уменьшение активности трансаминаз зарегистрировано у 15 из 18 детей, в том числе у 10 (55,5%) до нормальных значений. У 3-х детей из I-й, 3-х из II-й и 3-х из III-й группы с изначально повышенной активностью трансаминаз на фоне интеркуррентных заболеваний (острые респираторные инфекции, острый бронхит) отмечали транзиторный подъем активности АЛТ в 3–4 раза выше нормы (в среднем до $86,7 \pm 9,9$ ЕД/л). В группе сравнения наблюдали уменьшение активности АЛТ у всех детей с ее исходно повышенным уровнем, у троих из них была выявлена нормализация данного показателя через 6 мес от начала исследования. Биохимическая ремиссия сохранялась у всех пациентов до окончания периода наблюдения. У больных с исходно нормальными значениями активности ферментов уровень АЛТ и АСТ в течение всего исследования оставался в пределах нормы.

В целом, включая детей с исходно нормальной активностью трансаминаз в крови, по окончании противовирусной терапии биохимическая ремиссия зарегистрирована у 30,8% детей I-й группы, у 80% детей II-й группы, у 52,2% пациентов III-й группы и у 50% больных IV-й группы. Эти данные соответствуют результатам ряда работ, свидетельствующих о том, что биохимическую ремиссию на фоне терапии препаратами интерферонов отмечают у 30–65% детей, при лечении ламивудином — у 65–83% взрослых пациентов и у 57–76% детей с ХГВ [3, 5, 9]. Результаты динамического наблюдения за HBV ДНК-положительными больными, получавшими различные схемы терапии, показали, что на фоне лечения происходило снижение репликации HBV вплоть до полного исчезновения ДНК HBV у части больных (рис. 2). Через 6 мес после на-

чала лечения ДНК HBV в сыворотке крови не была обнаружена методом ПЦР у 1 (7,7%) из 13 детей I-й группы, у 8 (25,8%) из 31-го ребенка II-й группы, у 4-х (17,4%) из 23 детей III-й группы. Через 12 мес терапии первичная вирусологическая ремиссия была зарегистрирована у 4 (33,7%), 20 (57,1%) и 12 (52,2%) пациентов I-й, II-й и III-й групп соответственно. В группе сравнения через 12 мес от начала исследования элиминация ДНК HBV и сероконверсия (исчезновение HbeAg и появление анти-HBe) отмечена только у 1 (7,1%) ребенка. По данным литературы, вирусологическую ремиссию при лечении интерфероном наблюдают в 26–30% случаев [2]. По результатам ряда исследований, уменьшение репликации HBV при лечении ламивудином отмечают у взрослых пациентов с ХГВ в 90–100% случаев [8], а устойчивое исчезновение ДНК HBV — в 44–62% [10, 11]. У детей с ХГВ снижение репликации HBV при лечении ламивудином регистрируют в 96–99% случаев, причем снижение репликативной активности HBV наблюдают уже через 1–3 мес от начала терапии, что соответствует результатам нашего исследования. По данным некоторых авторов, среди их пациентов не было ни одного ребенка с ХГВ, у которого лечение ламивудином оказалось бы абсолютно неэффективным. У детей первичную вирусологическую ремиссию достигают в 56–84% случаев, стойкую вирусологическую ремиссию — в 53–61% [2, 12]. У детей, не достигших первичной ремиссии, отмечают частичную ремиссию (нормализация или снижение активности АЛТ и уменьшение концентрации ДНК HBV в сыворотке крови не менее чем в 2 раза) [13].

В литературе приводят противоречивые данные об эффективности комбинированной схемы лечения детей с ХГВ. Ряд авторов считает, что ее эффективность не выше таковой монотерапии ламивудином [14]. В то же время существуют данные, что у взрослых пациентов частота сероконверсии в системе HbeAg/анти-HBe на фоне 6-месячной терапии препаратами интерферонов и ламивудином была выше, чем при монотерапии ламивудином в течение 1-го года (33 и 15% соответственно) [15, 16]. Снижение концентрации ДНК HBV до неопределяемого уровня при этом наблюдали у 85 и 68% пациентов соответственно. При сравнении результатов лечения ХГВ у детей интерфероном альфа-2а в течение 6 мес и комбинацией интерферона альфа-2а с ламивудином частота ответа на проводимую терапию была одинакова в обеих

Рис. 1. Динамика АЛТ на фоне различных схем терапии

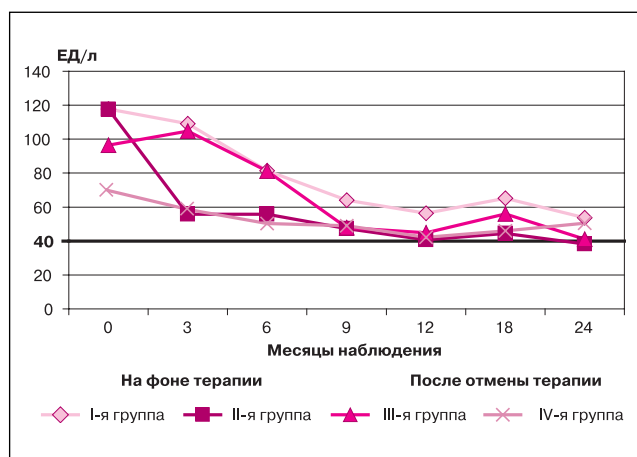
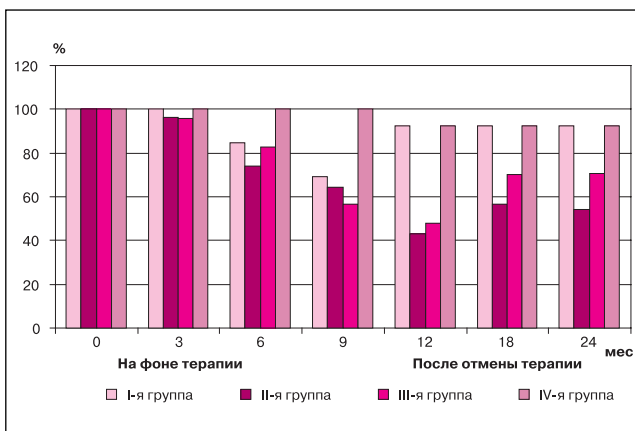


Рис. 2. Динамика концентрации HBV ДНК у детей с ХГВ на фоне различных схем терапии



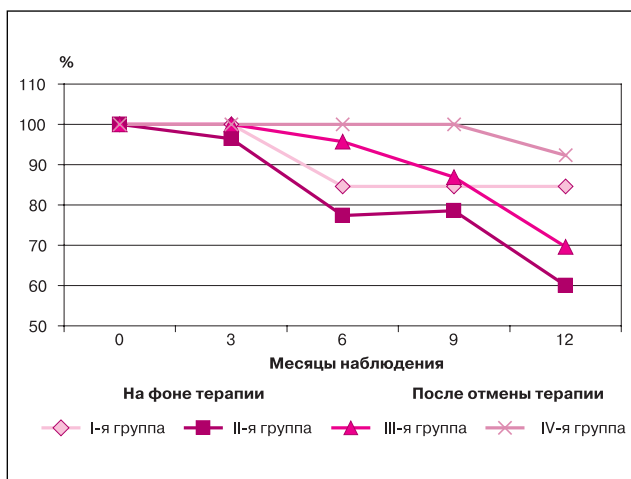
группах, изменение дозирования не приводило к изменению результатов [17, 18]. Тем не менее использование комбинации ламивудина и интерферонов приводило к элиминации ДНК HBV у 77,8–89,3% детей через 6 мес терапии, в то время как при лечении ламивудином — у 41,4–68,9% детей в те же сроки. При этом сероконверсию по HbeAg наблюдали в 22,2–35,7 и 13,8–10,3% случаев соответственно [19, 20].

По результатам нашего исследования, эффективность комбинированной схемы лечения детей с ХГВ было статистически значимо выше таковой монотерапии интерфероном альфа-2а и сопоставима с эффективностью монотерапии ламивудином. Отсутствие различий в частоте вирусологической ремиссии мы связываем с включением в эту группу 7 (30,4%) детей с лимфопролиферативными заболеваниями в анамнезе, тогда как в группе, получавшей ламивудин, было только 3 (8,6%) таких ребенка. Известно, у этих пациентов отмечают исходно низкую концентрацию фермента 5-нуклеотидазы (5Н), регулирующего функции макрофагов за счет участия в гидролизе нуклеиновых кислот клеток в процессе их фагоцитоза и восприятия клетками сигналов из окружающей среды [20].

По данным литературы, спонтанная элиминация HBV ДНК происходит в 6–10% наблюдений [2, 12], что не противоречит результатам нашего исследования.

Мы наблюдали сероконверсию в системе HbeAg/анти-HBe (рис. 3) по окончании терапии у 2-х (15,4%) детей I-й группы, 14 (40%) детей II-й группы и 7 (30,4%) детей III-й группы, что соответствует результатам аналогичных исследований у взрослых пациентов. Наблюдаемую тенденцию к замедлению темпа сероконверсии HbeAg на анти-HBe, по сравнению с темпами элиминации ДНК HBV из сыворотки крови, можно объяснить основным механизмом противовирусного действия ламивудина, а именно способностью к подавлению репликации HBV. HbeAg-сероконверсия является вторичным процессом и обусловлена снижением интенсивного синтеза HbeAg как одного из основных показателей репликации HBV на фоне нарушения сборки частиц вируса [6, 11]. Таким образом, противовирусная терапия оказывает косвенное воздействие на сероконверсию (посредством снижения вирусной нагрузки). Кроме того, сероконверсия не происходит при ХГВ, вызванном pre-core-мутантным штаммом вируса [7]. По данным ряда исследований, сероконверсию на фоне 12-месячной терапии ламивудином наблюдают в 18–21% наблюдений у взрослых и в 13–37% случаев у детей [1, 3, 11, 23]. При этом отмечают, что чем меньше активность АЛТ, тем реже происходит сероконверсия HbeAg на анти-Hbe, и, наоборот, при повышении активности трансаминаз более чем в 5 раз, по сравнению с нормой, частота стойкого исчезновения HbeAg и появления анти-Hbe достигает 38–80% [24]. Исследование, проведенное в Европе у взрослых с ХГВ, показало, что у 40% больных после 3-х лет применения ламивудина частота сероконверсии достигла 65% [10]. По данным многоцентрового исследования, проведенного в Азии, частота появления анти-Hbe повышается с 17% при продолжительности лечения 1 год, до 27, 33 и 47% при продолжительности терапии 2, 3 и 4 года соответственно. В последнее время появились исследования, демонстрирующие, что эффективность терапии ламивудином у детей с ХГВ зависит от ее продолжительности. По данным А.Р. Рейзис, через 1–3 года после окончания терапии у больных, получавших препарат в течение 12 мес, ста-

Рис. 3. Показатели сероконверсии в системе HBeAg/анти-HBe у детей с ХГВ, находящихся на различных схемах терапии



бильная ремиссия была зарегистрирована в 53% случаев, при длительности лечения 18 мес этот показатель составил 71,4%, 24 мес — 100% [13]. Таким образом, 12-месячный курс терапии ламивудином у детей с ХГВ так же, как и при лечении взрослых, по-видимому, следует считать начальным и недостаточным и общий курс терапии следует продлевать до 3–4-х лет.

Катамнестическое обследование в I-й группе пациентов выявило возобновление репликации вируса после отмены терапии у 3-х из 4-х детей, достигших первичной ремиссии. Во II-й группе рецидив HBV-репликации в течение 6 мес после окончания терапии мы наблюдали у 6 из 16 больных (37,5%). Через 12 мес после отмены препарата новых случаев возобновления репликации HBV не выявлено. У 1-го ребенка произошла элиминация вирусной ДНК через 12 мес после отмены терапии ламивудином. В III-й группе детей через 6 мес после отмены терапии рецидив репликации HBV произошел у 4-х из 10 детей (40%), поступивших на катамнестическое обследование. Через 12 мес после отмены лечения новых случаев возобновления репликации HBV не выявлено. При рецидиве репликации HBV активность трансаминаз в крови оставалась в пределах нормальных значений. Таким образом, в I-й, II-й и III-й группах детей с ХГВ, получавших различные схемы терапии, при катамнестическом обследовании ДНК HBV в сыворотке крови не обнаружены у 1-го из 13 (7,7%), 10 из 23 (43,5%), 6 из 20 (30%) пациентов через 6 мес, и у 1-го из 13 (7,7%), 11 из 23 (47,8%), 5 из 17 (29,4%) больных, поступивших на обследование через 12 мес после отмены терапии соответственно (табл. 2). Стабильная ремиссия в I-й, II-й, III-й группах зарегистрирована у 1-го из 4-х (25%), 10 из 16 (62,5%), 6 из 10 (60%) детей соответственно, длительная ремиссия — у 1-го из 4-х (25%), 11 из 16 (68,7%), 4-х из 8 (50%) пациентов соответственно. Первичная, стабильная и длительная ремиссия в группе сравнения выявлена у 1-го из 14 детей (7,1%).

В литературе описаны случаи выраженного обострения заболевания после отмены терапии, при рецидиве репликации вируса [25]. В нашем исследовании при рецидиве репликации HBV активность трансаминаз, концентрации билирубина, общего белка в сыворотке крови, показатели протеинограммы оставались в пределах нормы.

По данным ряда исследований, частота рецидивов HBV-репликации после отмены терапии ламивудином у взрослых составляет 38–49%, у детей — 42–47% [8, 23, 24].

Таблица 2. Оценка прогностических факторов эффективности противовирусной терапии у детей с ХГВ

Прогностические факторы	Интерферон альфа-2а (n = 13)		Ламивудин (n = 35)		Ламивудин + интерферон альфа-2а (n = 23)	
	положительный эффект	нет эффекта	положительный эффект	нет эффекта	положительный эффект	нет эффекта
Женский пол	0	4	7	5	3	1
Мужской пол	4	5	13	10	9	10
Возраст, лет	11,7 ± 0,6	11,0 ± 0,8	10,7 ± 0,7	11,1 ± 1,1	7,6 ± 1,2	10,8 ± 1,5
Длительность инфицирования, лнт	7,8 ± 1,7	9,7 ± 1,9	7,5 ± 0,9	8,1 ± 0,9	6,7 ± 1,1	7,8 ± 1,2
АЛТ, ЕД/л	133,5 ± 42,8	86,5 ± 8,6	149,6 ± 37,1	79,7 ± 10,1	118,7 ± 22,0	67,3 ± 11,6
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	317,5 ± 52,9	341,5 ± 83,5	263,4 ± 18,2	316,8 ± 45,9	253,1 ± 33,6	209,7 ± 25,9
γ-Глутамил транспептидаза, ЕД/л	21,2 ± 4,4	29,4 ± 10,1	15,6 ± 1,1	23,1 ± 4,2	23,2 ± 4,8	23,5 ± 4,4
Железо, мкмоль/л	18,2 ± 4,2	15,7 ± 3,7	8,5 ± 1,5	9,3 ± 1,9	14,1 ± 2,2	24,4 ± 4,6
Индекс гистологической активности, баллы	5,5 ± 0,5	3,2 ± 0,4	6,4 ± 0,9	4,6 ± 0,7	6,3 ± 1,1	7,8 ± 0,6

Исчезновения HBsAg из сыворотки крови больных с ХГВ в ходе данного исследования не было зарегистрировано ни в одной группе.

В настоящее время серьезной проблемой при терапии ламивудином является появление ламивудин-резистентных мутантных форм HBV, которые обнаруживают у 14–32% больных через 6–12 мес лечения [26]. Появление мутации обусловлено изменением последовательности аминокислотных остатков в одном из участков молекулы ДНК полимеразы вируса [YMDD: тирозин (Y) — метионин (M) — аспарат (D) — аспарат (D)]. При появлении YMDD-мутантного штамма вируса происходит нарушение взаимодействия между ламивудином и ДНК-полимеразой, причем функция последней при этом сохраняется. Вследствие этого YMDD-штамм может размножаться в присутствии ламивудина [27]. Мутантный штамм размножается менее активно, по сравнению с «диким», поэтому на фоне нормального размножения «дикого» штамма мутантный штамм находится в значительном меньшинстве. Применение ламивудина подавляет репликацию «дикого» штамма, создавая тем самым условия для размножения мутантного штамма [28]. Возникновение YMDD-мутанта HBV сопровождается усилением вирусной репликации и, у части больных, — возрастанием активности АЛТ, несмотря на продолжающееся лечение ламивудином [26]. Выявление клинических или лабораторных признаков обострения хронического процесса можно рассматривать как косвенный признак произошедшей мутации [7, 27, 28]. По данным ряда исследований, YMDD-обусловленная резистентность к ламивудину развивается после 6–9 мес терапии, частота ее появления коррелирует с длительностью лечения препаратом. Через 1 год лечения эту мутацию обнаруживают у 19–20,5% детей, то есть реже, чем у взрослых (14–32% случаев) [7, 9].

В нашем исследовании у 1-го больного II-й группы и 1-го ребенка из III-й группы, достигших вирусологической ремиссии через 6 и 9 мес от начала противовирусной терапии, на фоне продолжающегося лечения произошло возобновление репликации HBV (ранний рецидив), что может быть расценено как проявление YMDD-мутации вируса. При этом активность трансаминаз в крови у данных пациентов оставалась в пределах нормы.

Для прогнозирования результатов противовирусного лечения предложены предикторы эффективности терапии [1]. Полученные в ходе настоящего исследования результаты были проанализированы нами с учетом известных прогностических факторов, оказывающих влияние на результаты лечения больных ХГВ: продолжительность инфицирования, пол, исходная активность трансаминаз в крови и уровень вирусной репликации. Неблагоприятными факторами прогноза эффективности лечения считают мужской пол, продолжительность инфицирования более 2-х лет, низкую активность трансаминаз в крови, высокий уровень виремии, выраженные гистологические изменения в печени [9].

Наряду с эффективностью различных схем противовирусной терапии детей с ХГВ мы оценивали ее безопасность. Наиболее частым побочным эффектом, наблюдавшимся у всех больных I-й и III-й групп, было повышение температуры тела до 37,5–40°C, которое купировали приемом парацетамола. Как правило, у большинства пациентов после 2–7 инъекций (в среднем 3,7 ± 0,5) в I-й группе и после 2–10 инъекций (в среднем 4,1 ± 0,7) в III-й группе температура тела не поднималась. У 2-х пациентов III-й группы повышение температуры тела до субфебрильных значений сохранялось в течение всего периода лечения. У 7 детей I-й и III-й групп отмечали однократную рвоту при проведении первый двух инъекций интерферона альфа-2а. Снижение аппетита в I-й и III-й группах наблюдали соответственно у 25 и 17,4% больных, уменьшение массы тела на 5 ± 1,2 и 4,8 ± 1,7 кг — у 25 и 21,7% детей. Астеновегетативный синдром (слабость, утомляемость) выявлен у 11, миалгии — у 18, артралгии — у 11, частичное выпадение волос — у 8 пациентов, получавших интерферон альфа-2а. Из редких побочных эффектов терапии интерфероном альфа-2а мы наблюдали кардиотоксический эффект, проявлявшийся в форме непостоянной умеренной тахикардии у 3-х больных (специфического лечения не потребовалось). Снижение количества тромбоцитов в крови до 98–134 × 10⁹/л (в среднем 114,5 ± 9,8 × 10⁹/л) выявлено у 33,3% детей I-й группы, до 118–120 × 10⁹/л — у 8,7% детей III-й группы. Клинических признаков геморрагического синдрома мы не наблюдали ни у одного ребенка. Снижение содержания лейкоцитов в крови об-



ПЕГАСИС®

Пэгинтерферон альфа -2a (40кДа)

Хронический гепатит С

- **Высокая частота устойчивого вирусологического ответа (УВО), в том числе:**
 - при 1 генотипе HCV
 - при компенсированном циррозе печени
 - при нормальном уровне АЛТ
 - при ко-инфекции ВИЧ и HCV
- **Длительное сохранение ответа на лечение**
- **Прогнозирование УВО на 12 неделе лечения**
- **Уменьшение степени фиброза печени**
- **Улучшение качества жизни**

Хронический гепатит В

- **Наиболее высокая частота:**
 - HBeAg сероконверсии
 - HBV ДНК супрессии
 - нормализации АЛТ
- **Возможность HBsAg сероконверсии**
- **Более высокая эффективность по сравнению со стандартным интерфероном и ламивудином**

- **Хорошая переносимость при длительном лечении**
- **Простота и удобство применения**
 - Готовый раствор для инъекций
 - Фиксированная доза 1 раз в неделю независимо от массы тела



Roche

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф. Хоффманн -Ля Рош Атд.» (Швейцария)
Россия, 125445 Москва, ул. Смольная, 24Д
Бизнес-центр «Меридиан»
Тел.: +7 (495) 258 -27-77
Факс.: +7 (495) 258 -27-71
www.roche.ru

Рег. удостоверение: П N° 013704/01 от 24.08.2005

наружено у 58,3 и 26,1% пациентов I-й и III-й групп соответственно (в I-й группе — до $1,2-3,9 \times 10^9$ /л, в среднем $3,2 \pm 0,4 \times 10^9$ /л; во II-й группе — до $3,1-3,8 \times 10^9$ /л, в среднем $3,5 \pm 0,1 \times 10^9$ /л), у 4-х пациентов имело место присоединение бактериальных инфекций (фурункулез). Увеличение активности α -амилазы в сыворотке крови (в среднем до $141,7 \pm 5,9$ ЕД/л) выявлено у 4-х детей III-й группы и у 1-го (2,8%) ребенка II-й группы. Клинических проявлений острого панкреатита не обнаружено ни у одного ребенка. Побочные эффекты были транзиторными, исчезали на фоне или после прекращения терапии, ни в одном случае не возникла необходимость в снижении дозы препарата.

Для оценки прогноза эффективности противовирусной терапии мы провели анализ исхода лечения в соответствии с известными предикторами (табл. 2). Возраст и

предполагаемая продолжительность инфицирования у детей с положительным эффектом терапии не были статистически значимо ниже, чем у детей с отсутствием эффекта от лечения. У пациентов с хорошим ответом на проводимое лечение активность АЛТ в крови был выше, а активность щелочной фосфатазы, γ -глутамил транспептидазы, концентрация железа в сыворотке крови — ниже. Индекс гистологической активности был выше в группах детей, достигших первичной ремиссии заболевания. В основных группах детей преобладали мальчики, средняя продолжительность HBV-инфекции составила более 2-х лет, преобладала исходно невысокая активность трансаминаз. Исходя из этих данных, частоту достижения первичной, стабильной и длительной вирусологической ремиссии, а также уровень рецидивов HBV-репликации можно считать закономерными.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Каганов Б.С., Учайкин В.Ф. и др. Диагностика и лечение хронических вирусных гепатитов В, С и D у детей. Пособие для врачей. — М., 2003. — 84 с.
2. Sokal E.M., Conjeevaram H.S., Roberts E.A. et al. Interferon alfa therapy for chronic hepatitis B in children: a multinational randomized controlled trial // *Gastroenterology*. — 1998. — V. 114. — P. 988–995.
3. Sokal E., Roberts E.A., Mieli-Vergani G. et al. A dose ranging study of the pharmacokinetics, safety, and preliminary efficacy of lamivudine in children and adolescents with chronic hepatitis B // *Antimicrob. Agents and Chemotherapy*. — 2000. — V. 44, № 3. — P. 590–597.
4. Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C. et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis // *Hepatology*. — 1981. — V. 1. — P. 431–435.
5. Roberts E.A. Why treat chronic hepatitis B in childhood with interferon α // *Gut*. — 2000. — V. 46. — P. 591–593.
6. Lai C.L., Ching C.K., Tung A.K. et al. Lamivudine is effective in suppressing hepatitis B virus DNA in Chinese hepatitis B surface antigen carriers: a placebo-controlled trial // *J. Hepatology*. — 1997. — V. 25, № 1. — P. 241–244.
7. Lai C.L., Chien R.N., Leung N.W.Y. et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — V. 339, № 2. — P. 61–68.
8. Liaw Y. Results of lamivudine trial in Asia // *Hepatology. EASL*. — 2003. — V. 39. — P. 106–110.
9. Bortolotti F. Treatment chronic hepatitis B in children // *Hepatology. EASL*. — 2003. — V. 39. — P. 200–205.
10. Chuan-Mo Lee, Sheng-Nan Lu. et al. Durability of lamivudine-induced HBeAg seroconversion for chronic hepatitis B patients with acute exacerbation // *J. Hepatology*. — 2002. — P. 669–674.
11. Neves F., Main J., Honkoop P. et al. Lamivudine therapy for chronic hepatitis B: a six month randomized dose-ranging study // *Gastroenterology*. — 1997. — V. 113. — P. 1258–1263.
12. Bortolotti F., Jara P. Interferon treatment of chronic hepatitis B in childhood: a consensus advice based on experience in European children // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 1999. — V. 29, № 2. — P. 163.
13. Рейзис А.Р. Противовирусное лечение хронического гепатита В у детей и подростков // *Рос. мед. журн.* — 2003. — Т. 11, № 3. — С. 42–46.
14. Ивашкин В.Т. Комбинированное лечение хронического гепатита В // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 1999. — № 5. — С. 57–58.
15. Schalm S. Combination therapy for chronic hepatitis B // *Hepatology. EASL*. — 2003. — V. 39. — P. 146–150.
16. Barbaro G., Zechini F., Pellicelli A.M. et al. Long-term efficacy of interferon alpha-2b and lamivudine in combination compared to lamivudine monotherapy in patients with chronic hepatitis B. An Italian multicenter, randomized trial // *J. Hepatology*. — 2001. — V. 35. — P. 406–411.
17. Dikici B., Bosnak V. Lamivudine and alfa-interferon combination treatment of children with chronic hepatitis B // *Pediatr. Int.* — 2002. — V. 44, № 5. — P. 517–521.
18. Schiff E.R., Dienstag J.L. et al. Lamivudine and 24 week of lamivudine/interferon combination therapy for hepatitis B antigen-positive chronic hepatitis B in interferon nonresponders // *J. Hepatology*. — 2003. — V. 38. — P. 818–826.
19. Kutlu T., Cullu F., Erkan T. et al. Lamivudine and alpha interferon combination therapy for chronic hepatitis B infection in children: a preliminary trial // *J. Ped. Gastroenterol. and Nutrition*. — 2000. — V. 31. — abstr. 444.
20. Kocak N., Ozen H., Saltik I.N. et al. Comparison of lamivudine (LMV) with LMV+interferon (IFN) — A treatment in children with chronic hepatitis B (CHB) who were nonresponders to previous IFN-A treatment // *J. Ped. Gastroenterology and Nutrition*. — 2000. — V. 31. — abstr. 1063. — S. 271.
21. Нисевич Н.И., Харламова Ф.С., Чердниченко Т.В. и др. Значение функционального состояния мононуклеарных фагоцитов и комплемента в формировании внепеченочной персистенции вирусов у детей с хроническими гепатитами В и D // *Педиатрия*. — 1996. — № 2. — С. 31–35.
22. Sokal E., Kelly D. An international double-blind placebo-controlled trial of lamivudine in 286 children with chronic hepatitis B // *Hepatology*. — 2001. — V. 34. — P. 23A.
23. Kosak N., Saltik I.N., Ozen H. et al. Lamivudine treatment for children with interferon refractory chronic hepatitis B // *Hepatology*. — 2000. — V. 31, № 2. — P. 545–546.
24. Torre D. Interferon-alfa therapy for chronic hepatitis B in children: A meta analysis // *Clin. Infect. Dis.* — 1996. — V. 23. — P. 131–137.
25. Honkoop P., de Man R.A., Niesters H.G., Zondervan P.E. Acute exacerbation of chronic hepatitis B after withdrawal of lamivudine therapy // *Hepatology*. — 2000. — V. 32, № 3. — P. 635–639.
26. Gauthier J., Bourne E.J., Lutz M.W. et al. Quantitation of hepatitis B viremia and emergence of YMDD variants in patients with chronic hepatitis B treated with lamivudine // *J. Infect. Dis.* — 1999. — V. 180, № 6. — P. 1757–1762.
27. Абдурахманов Д.Т., Лопаткина Т.Н. Хронический гепатит В и D. Учебно-методическое пособие для врачей. — М., 2004. — 38 с.
28. Yen C.T., Chien R.N., Chu C.M. et al. Clearance of original hepatitis B virus YMDD-motif mutants with emergence of distinct lamivudine-resistant mutants during prolonged lamivudine therapy // *J. Hepatology*. — 2000. — V. 31, № 6. — P. 1318.

А.Ю. Томилова, Л.С. Намазова, Л.М. Кузенкова, О.И. Маслова, А.М. Мамедъяров

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Влияние комплексной терапии на качество жизни детей с аллергическим ринитом

ПРЕДСТАВЛЕННАЯ СТАТЬЯ ПОСВЯЩЕНА АКТУАЛЬНОЙ ПРОБЛЕМЕ — ВЛИЯНИЮ ДЛИТЕЛЬНОГО ТЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ И ЧЛЕНОВ ИХ СЕМЕЙ. ВЫЯВЛЕНО, ЧТО ПРАКТИЧЕСКИ У ВСЕХ ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ ОТМЕЧАЮТСЯ ЯВЛЕНИЯ СОЦИАЛЬНОЙ ДЕЗАДАПТАЦИИ И ЗНАЧИТЕЛЬНО СНИЖЕНО КАЧЕСТВО ЖИЗНИ, АДЕКВАТНАЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОБОСТРЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА СПОСОБСТВУЕТ УЛУЧШЕНИЮ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ДЕТЕЙ И ЧЛЕНОВ ИХ СЕМЬИ, А НАЗНАЧЕНИЕ КОГНИТИВНОГО НООТРОПА — ГОПАНТЕНОВОЙ КИСЛОТЫ СОВМЕСТНО С БАЗИСНОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИЕЙ КРУГЛОГОДИЧНОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА МОМЕТАЗОНОМ ФУРОАТОМ ЗНАЧИТЕЛЬНО ЭФФЕКТИВНЕЕ ПОВЫШАЕТ ПАРАМЕТРЫ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ, ДЕТИ, ГОПАНТЕНОВАЯ КИСЛОТА, МОМЕТАЗОНА ФУРОАТ, ЛЕЧЕНИЕ.

Контактная информация:

Томилова Анна Юрьевна,
научный сотрудник отдела
стационарозамещающих технологий
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 134-03-92
Статья поступила 20.02.2007 г.,
принята к печати 14.06.2007 г.

По данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время аллергические заболевания по распространенности занимают третье место. Пациенты с аллергическим ринитом составляют более 15% когорты всех больных с аллергией в общей популяции. Распространенность его, по данным официальной статистики, основанной на показателях обращаемости пациентов, в десятки раз ниже действительных значений и не отражает в полной мере серьезности данной проблемы [1, 5]. По данным эпидемиологических исследований, в США аллергическими ринитами страдают до 20% населения, в Дании — 11–19%, в Англии — 16–30%, в Германии — 13–17%, в ЮАР — 17%, в Новой Зеландии и Австралии — до 40% населения [2].

Симптомы аллергического ринита, персистирующие в течение длительного периода времени, могут нарушать сон, снижать успеваемость ребенка в школе, вызывать явления социальной дезадаптации. Дети, страдающие аллергическим ринитом, часто бывают возбужденными, обидчивыми, раздражительными, жалуются на головную боль и слабость, у них ухудшается память и снижается аппетит, часто нарушается сон. Следует отметить, что данная симптоматика не может не сказываться на качестве жизни ребенка и его семьи: 11–25% детей, больных аллергическим ринитом, отмечают снижение работоспособности и школьной успеваемости, нарушение внимания, некоторые вынуждены по этой причине пропускать занятия в школе [3, 4].

В течение последних 50 лет важную роль в терапии аллергических болезней занимают антигистаминные препараты. Однако, по сравнению с препара-

13

A.Y. Tomilova, L.S. Namazova, L.M. Kuzenkova,
O.I. Maslova, A.M. Mamed'iarov

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

**Complex therapy impact
on the quality of life
of children with allergic
rhinitis**

THIS ARTICLE IS DEDICATED TO THE BURNING ISSUE, WHICH IS THE IMPACT OF THE LONG-TERM TREATMENT FOR ALLERGIC RHINITIS ON THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS AND THEIR FAMILY MEMBERS. IT WAS UNCOVERED THAT PRACTICALLY ALL THE CHILDREN, SUFFERING FROM ALLERGIC RHINITIS, EXPERIENCED CERTAIN PHENOMENA OF THE SOCIAL DEADAPTATION AND DECREASED QUALITY OF LIFE. IN THE MEANTIME, THE ADEQUATE ANTI-INFLAMMATORY THERAPY FOR THE ACUTE ALLERGIC RHINITIS IS CONDUCIVE TO BETTER QUALITY OF LIFE OF CHILDREN AND THEIR FAMILY MEMBERS, WHILE THE PRESCRIPTION OF A COGNITIVE NOOTROP — HOPANTENIC ACID TOGETHER WITH THE BASIC ANTI-INFLAMMATORY THERAPY FOR THE ALL-YEAR ALLERGIC RHINITIS BY MEANS OF MOMETASONE MUCH MORE EFFICIENTLY IMPROVES THE QUALITY OF LIFE OF CHILDREN, SUFFERING FROM PERSISTENT ALLERGIC RHINITIS.

KEY WORDS: ALLERGIC RHINITIS, CHILDREN, HOPANTENIC ACID, MOMETASONE, TREATMENT.

ми второго поколения, традиционные H_1 -блокаторы обладают рядом нежелательных свойств, которые существенно ограничивают их применение. Одним из них является влияние антигистаминных препаратов 1-го поколения на центральную нервную систему (ЦНС), которое обусловлено проникновением препарата через гемато-энцефалический барьер и проявляется седативным эффектом, чувством вялости, головокружением, нарушением координации. Не менее серьезными нежелательными последствиями воздействия H_1 -блокаторов на ЦНС являются снижение когнитивных функций пациентов — способности к обучению, концентрации внимания и восприятию новых знаний, что может оказать влияние на успеваемость больных детей в школе [6].

Целью настоящего исследования стало определение параметров качества жизни у детей с длительным течением круглогодичного аллергического ринита и выработка тактики комплексной коррекции выявленных нарушений. В задачи исследования входило обнаружение влияния базисной противовоспалительной терапии круглогодичного аллергического ринита и терапии с дополнительным применением ноотропного препарата гопантеновой кислоты на качество жизни детей и членов их семей; разработка комплексной схемы терапии круглогодичного аллергического ринита у детей, включающую базисные противовоспалительные топические лекарственные средства и системный ноотропный препарат; определение уровня сатурации крови у детей с круглогодичным аллергическим ринитом до и после курса терапии аллергического ринита.

В исследование включено 108 детей 14–15 лет, страдающих круглогодичным аллергическим ринитом. Данная возрастная категория детей была выбрана в связи с тем, что именно она превалирует в общем числе пациентов, обращающихся по поводу заложенности носа.

В наше исследование были включены больные только со среднетяжелым и тяжелым круглогодичным аллергическим ринитом в периоде обострения с длительностью заболевания не менее трех лет. В исследование дети включались только после осмотра ЛОР-врача, невропатолога, ультразвукового исследования щитовидной железы и консультации эндокринолога (для исключения других причин снижения когнитивных функций). Одним из условий включения ребенка в исследование являлось отсутствие длительной терапии антигистаминными препаратами 1-го поколения в течение 3 мес, предшествующих обследованию.

Диагноз круглогодичного аллергического ринита ставился на основании жалоб, анамнеза заболевания, данных осмотра и клинического обследования. После установления диагноза в качестве базисной терапии всем детям назначался мометазона фураат (Назонекс, Шеринг-Плау,

США) — глюкокортикостероидный препарат местного действия. Мометазона фураат применялся по 2 ингаляции в каждый носовой ход 1 раз в сут (суточная доза 200 мкг), одновременно с его назначением производилась рандомизация детей на две группы: I-я группа (52 человека) получала дополнительно плацебо, II-я группа (56 человек) — ноотропное средство — гопантеновую кислоту (Пантогам, ПИК-Фарма, Россия), в таблетках для перорального приема, по 0,25 г в 1-й таблетке. Препарат назначался по 2 таблетки 2 раза в сут (утро, день) через 15–20 мин после еды. Курс лечения в обеих группах составил 4 нед.

В обеих группах мальчиков было больше, чем девочек (табл. 1), что соответствует известной закономерности о преобладании круглогодичного аллергического ринита среди лиц мужского пола [1]. Среди детей, включенных в исследование, преобладали пациенты со среднетяжелым течением аллергического ринита. Практически у всех обследованных детей была отягощена наследственность по аллергическим заболеваниям (91,6%), у 95,4% выявлена сопутствующая аллергическая патология — бронхиальная астма, атопический дерматит, полиноз. Однако наблюдались у специалистов (у аллерголога и ЛОР-врача) всего лишь 38% пациентов. Стоит отметить, что при поступлении в отделение у всех детей течение болезни было неконтролируемым. А средняя продолжительность заболевания составила 6,7 лет.

У всех детей при первом визите ЛОР-врача выявлены специфические изменения слизистой оболочки полости носа (отек носовых раковин, подушкообразные утолщения слизистой оболочки перегородки носа, обильное количество слизистого секрета, окраска слизистой оболочки носа от бледно-розового, цианотичного до бледноватого, стекловидного). Всем обследованным детям проводилось общеклиническое, аллергологическое и иммунологическое обследование, а также оценка когнитивных функций и определение концентрации кислорода в крови. Для оценки когнитивных функций ребенка проводился тестовый контроль при помощи тестовых компьютерных систем «Бинатест» и «Мнемотест» (ЗАО «ВНИИМП — ВИТА» НИИ медицинского приборостроения РАМН, Россия). Всем детям при каждом визите определялась концентрация кислорода в крови на аппарате «Handy Pulse Oximetry Oxy 9» производства Южной Кореи. Кроме того, дети и их родители опрашивались по специальному опроснику.

По результатам опросника выявлено, что более 50% детей I-й и II-й групп и их родителей (63,7 и 73,0% соответственно) указывали на время засыпания до 60 мин, отмечая при этом, что сон глубокий (табл. 2). Свое настроение считали хорошим 61,5 и 59,6% детей I-й и II-й групп соответственно, тогда как родители считали своих детей

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов I-й и II-й групп по полу и тяжести круглогодичного аллергического ринита

Всего	Мальчики	Девочки	Течение	
			среднетяжелое	тяжелое
I-я группа n = 52	45 (86,5%)	7 (13,5%)	43 (82,6%)	9 (17,4%)
II-я группа n = 56	48 (85,7%)	8 (14,3%)	45 (80,3%)	11 (19,7%)

Таблица 2. Оценка качества жизни и проявлений аллергического ринита по опроснику при первом и втором визите

Вопросы		Первый визит				Второй визит			
		ребенок до лечения, %		родитель до лечения, %		ребенок, п (%)		родитель, п (%)	
		I-я группа	II-я группа	I-я группа	II-я группа	I-я группа	II-я группа	I-я группа	II-я группа
Засыпает:	до 60 мин	34 (65,3%)	36 (62,0%)	38 (73,0%)	–	–	–	–	–
	до 30 мин	18 (34,7%)	22 (38,0%)	14 (27,0%)	58 (100,0%)	52 (100,0%)	58 (100,0%)	52 (100,0%)	58 (100,0%)
Сон:	глубокий	27 (52,0%)	31 (53,4%)	27 (52,0%)	45 (77,6%)	30 (58,0%)	35 (60,4%)	42 (81,0%)	45 (77,6%)
	чуткий	3 (5,8%)	4 (7,0%)	8 (15,4%)	3 (5,2%)	7 (13,5%)	6 (10,3%)	–	3 (5,2%)
	беспокойный	12 (23,0%)	12 (20,6%)	11 (21,0%)	10 (17,2%)	7 (13,5%)	8 (13,8%)	10 (19,0%)	10 (17,2%)
	храпит	5 (9,6%)	4 (7,0%)	8 (15,4%)	–	3 (5,8%)	3 (5,2%)	–	–
	сопит	5 (9,6%)	7 (12,0%)	3 (5,8%)	–	10 (19,2%)	6 (10,3%)	–	–
Настроение:	веселый	8 (15,4%)	10 (17,2%)	9 (17,3%)	17 (29,3%)	26 (50,0%)	36 (62,0%)	21 (40,4%)	17 (29,3%)
	грустный	7 (13,5%)	6 (10,3%)	3 (5,8%)	–	–	–	–	–
	хорошее	32 (61,5%)	35 (60,3%)	20 (38,4%)	29 (50,0%)	26 (50,0%)	22 (38,0%)	21 (40,4%)	29 (50,0%)
	подавленно	3 (5,8%)	4 (7,0%)	11 (21,2%)	12 (20,7%)	–	–	10 (19,2%)	12 (20,7%)
	агрессивен	2 (3,8%)	3 (5,2%)	9 (17,3%)	–	–	–	–	–
Внимание: врабатывается:	медленно	10 (19,2%)	8 (14,0%)	14 (27,0%)	7 (12,0%)	–	–	5 (10,0%)	7 (12,0%)
	средне	32 (62,6%)	36 (62,0%)	38 (73,0%)	51 (88,0%)	30 (58,0%)	33 (57,0%)	47 (90,0%)	51 (88,0%)
	быстро	10 (19,2%)	14 (24,0%)	–	–	22 (42,0%)	25 (43,0%)	–	–
Концентрация внимания:	медленная	10 (19,2%)	10 (17,2%)	5 (10,0%)	–	–	–	–	–
	средняя	35 (67,3%)	37 (63,8%)	41 (79,0%)	48 (82,8%)	37 (71,0%)	40 (69,0%)	42 (81,0%)	48 (82,8%)
	быстрая	7 (13,5%)	11 (19,0%)	6 (11,0%)	10 (17,2%)	15 (29,0%)	18 (31,0%)	10 (19,0%)	10 (17,2%)
Удерживает внимание:	недолго	10 (19,2%)	11 (19,0%)	25 (48,1%)	23 (39,6%)	15 (29,0%)	17 (29,3%)	21 (40,4%)	23 (39,6%)
	длительно	22 (42,3%)	25 (43,0%)	8 (15,4%)	12 (20,8%)	15 (29,0%)	17 (29,3%)	10 (19,2%)	12 (20,8%)
	избирательно	20 (38,5%)	22 (38,0%)	19 (36,5%)	23 (39,6%)	22 (42,0%)	24 (41,4%)	21 (40,4%)	23 (39,6%)
Память:	хорошая	35 (67,3%)	39 (67,2%)	22 (42,0%)	35 (60,0%)	45 (86,5%)	50 (86,2%)	31 (59,6%)	35 (60,0%)
	снижена	5 (9,6%)	5 (9,0%)	5 (10,0%)	–	–	–	–	–
	избирательная	7 (13,5%)	8 (13,8%)	19 (36,5%)	23 (40,0%)	7 (13,5%)	8 (13,8%)	21 (40,4%)	23 (40,0%)
	неравномерная	5 (9,6%)	6 (10,0%)	6 (11,5%)	–	–	–	–	–
	ухудшилась	52 (100,0%)	58 (100,0%)	52 (100,0%)	19 (32,8%)	–	–	17 (32,7%)	19 (32,8%)
	не изменилась	–	–	–	39 (67,2%)	52 (100,0%)	58 (100,0%)	35 (67,3%)	39 (67,2%)
Длительность выполнения школьных заданий:	норма	20 (38,5%)	22 (38,0%)	20 (38,5%)	46 (79,3%)	45 (86,5%)	50 (86,2%)	42 (80,8%)	46 (79,3%)
	длительно	15 (28,8%)	16 (27,5)	23 (44,2%)	–	–	–	–	–
	быстро	17 (32,7%)	20 (34,5%)	9 (17,3%)	12 (20,7%)	7 (13,5%)	8 (13,8%)	10 (19,2%)	12 (20,7%)
Усидчивость:	хорошая	27 (52,0%)	30 (51,7%)	33 (63,5%)	35 (60,0%)	30 (58,0%)	33 (57,0%)	31 (59,6%)	35 (60,0%)
	непоседлив	25 (48,0%)	28 (48,3%)	19 (36,5%)	23 (40,0%)	22 (42,0%)	25 (43,0%)	21 (40,4%)	23 (40,0%)
Успеваемость:	Устные	3	8 (15,4%)	9 (15,9%)	3 (5,8%)	–	3 (5,8%)	4 (7%)	–
		4	26 (50,0%)	29 (50,0%)	38 (73,0%)	46 (79,3%)	24 (46,2%)	27 (46,5%)	42 (80,8%)
		5	18 (34,6%)	20 (34,5%)	11 (21,2%)	12 (20,7%)	25 (48,0%)	27 (46,5%)	10 (19,2%)
	Письменные	3	5 (10,0%)	6 (10,3%)	11 (21,2%)	12 (20,7%)	–	–	10 (19,2%)
		4	42 (80,0%)	46 (79,4%)	38 (73,0%)	43 (74,1%)	42 (80,0%)	46 (79,4%)	39 (75,0%)
		5	5 (10,0%)	6 (10,3%)	3 (5,8%)	3 (5,2%)	10 (19,0%)	12 (20,6%)	3 (5,8%)
	Дыхание:	через рот	21 (40,4%)	23 (39,7%)	43 (82,7%)	12 (20,7%)	31 (59,6%)	2 (3,4%)	10 (19,2%)
		через нос	31 (59,6%)	35 (60,3%)	9 (17,3%)	46 (79,3%)	3 (5,8%)	56 (96,6%)	42 (80,0%)
Самооценка: в баллах от 1 до 10 ринит	0	3 (5,8%)	3 (5,2%)	3 (5,8%)	–	–	–	–	–
	1	–	–	3 (5,8%)	–	–	–	–	–
	2	3 (5,8%)	3 (5,2%)	3 (5,8%)	–	–	–	–	–
	3	6 (11,5%)	6 (10,3%)	6 (11,5%)	–	–	–	–	–
	4	6 (11,5%)	6 (10,3%)	3 (5,8%)	–	–	–	–	–
	5	8 (15,4%)	10 (17,2%)	15 (28,8%)	14 (24,0%)	–	–	17 (32,7%)	14 (24,0%)
	6	3 (5,8%)	3 (5,2%)	6 (11,5%)	–	10 (19,0%)	6 (10,3%)	–	–
	7	6 (11,5%)	6 (10,3%)	–	–	–	–	–	–
	8	11 (21,0%)	13 (22,5%)	3 (5,8%)	19 (33,0%)	21 (40,0%)	23 (39,7%)	17 (32,7%)	19 (33,0%)
	9	6 (11,5%)	8 (13,8%)	4 (7,7%)	–	–	12 (20,7%)	–	–
	10	–	–	–	25 (43,0%)	21 (40,0%)	17 (29,3%)	18 (34,6%)	25 (43,0%)

Таблица 2. Продолжение

Вопросы	Первый визит				Второй визит			
	ребенок до лечения, %		родитель до лечения, %		ребенок, п (%)		родитель, п (%)	
	I-я группа	II-я группа	I-я группа	II-я группа	I-я группа	II-я группа	I-я группа	II-я группа
неврология	0	—	—	3 (5,8%)	—	—	—	—
1	—	—	—	—	—	—	—	—
2	—	—	3 (5,8%)	—	—	—	—	—
3	4 (8,0%)	4 (7,0%)	3 (5,8%)	—	—	—	—	—
4	7 (13,0%)	7 (12,0%)	3 (5,8%)	18 (31,0%)	—	—	17 (32,7%)	18 (31,0%)
5	10 (20,0%)	11 (19,0%)	17 (32%)	—	—	12 (20,6%)	—	—
6	4 (8,0%)	4 (7,0%)	3 (5,8%)	—	10 (19,0%)	12 (20,6%)	—	—
7	—	—	—	19 (33,0%)	—	—	17 (32,7%)	19 (33,0%)
8	7 (13,0%)	7 (12,0%)	7 (13,4%)	—	21 (40,0%)	23 (39,8%)	—	—
9	13 (25,0%)	5 (9,0%)	3 (5,8%)	—	10 (19,0%)	—	—	—
10	7 (13,0%)	20 (34,0%)	10 (19,8%)	21 (36,0%)	10 (19,0%)	11 (19,0%)	18 (34,6%)	21 (36,0%)

подавленными и агрессивными. По определению вработываемости в занятия: больше половины детей и их родителей оценили ее средней, быстрой — 19,2 и 24,0% детей I-й и II-й групп соответственно, а их родители считали вработываемость медленной. Концентрацию внимания оценили как среднюю и дети, и их родители. При этом родители считали, что дети удерживают внимание избирательно и не долго, а дети — что удерживают внимание длительно. Родители и их дети считают память хорошей, но при этом все опрошенные согласны с тем, что память ухудшилась. Успеваемость оценивают на «хорошо» более 50% детей и их родителей. Дыхание через нос у себя отмечали почти все опрошенные дети, и только четверть родителей с ними согласна. Самооценка в баллах по 10 балльной системе по аллергическому риниту и по неврологическим симптомам представлена в табл. 2. Таким образом, практически по всем критериям родители состояние своего ребенка оценивают тяжелее, чем сам ребенок. Сатурация крови у всех детей на первом визите была в норме.

Во время второго визита (через 1 мес с момента начала лечения) все дети и их родители считали, что ребенок засыпает в течение 30 мин, сон при этом называют глубоким (табл. 2). Свое настроение 40,4% детей отмечали как хорошее, и 50,0% — как веселое, родители с ними со-

гласны, а 19,2 и 20,7% считали настроение ребенка подавленным. Таким образом, назначение когнитивного ноотропа (Пантогам) совместно с базисной противовоспалительной терапией круглогодичного аллергического ринита эффективнее повышает параметры качества жизни детей, чем стандартная противовоспалительная терапия АР.

По определению вработываемости в занятия: большая часть детей обеих групп и их родителей продолжали считать ее средней (табл. 4). Концентрация внимания расценена как средняя и детьми, и их родителями. При этом почти половина родителей считают, что дети удерживают внимание недолго и избирательно. Память и дети, и их родители считают хорошей или избирательной. Около 80% детей и их родителей считают длительность выполнения школьного задания в норме, а оставшаяся часть считает даже очень высокой, усидчивость — хорошей. Почти все дети и родители отмечают, что успеваемость ребенка улучшилась, а также и дыхание через нос. Самооценка в баллах по 10 балльной системе по АР и неврологическим симптомам представлена в табл. 2.

Таким образом, оценка состояния ребенка по опроснику после проведенной терапии по всем критериям повысилась как у детей, так и их родителей.

Рис. 1. Оценка клинической эффективности по опроснику при I-м визите

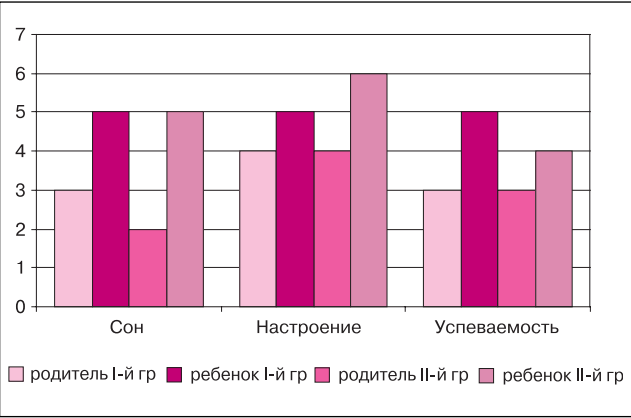
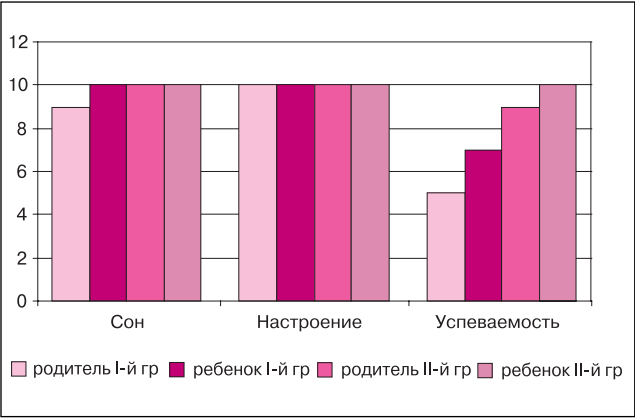


Рис. 2. Оценка клинической эффективности по опроснику при II-м визите



Пантогам®

При осмотре ЛОР-врачом на втором визите выявлено, что после курса проведенной терапии у всех детей слизистая оболочка носа вернулась к нормальному состоянию.

Стоит отметить, что уровень содержания кислорода в крови детей I-й и II-й группы, по данным пульсоксиметра «Handy Pulse Oximetry Оху 9», на втором визите оставался, как и при первом визите, в норме (98–99%).

Выводы

1. У детей, длительно страдающих круглогодичным аллергическим ринитом среднетяжелого и тяжелого течения, более чем в 90% случаев отмечаются явления социальной дезадаптации и значительно снижается качество жизни.
 2. В семьях, где воспитывается ребенок, длительно страдающий аллергическим ринитом, значительно снижается качество жизни всех членов семьи.
 3. Адекватная терапия обострения круглогодичного аллергического ринита, по результатам опросника для ребенка и его родителя, способствует улучшению качества жизни детей и членов их семьи.
 4. Назначение когнитивного ноотропа (Пантогам) совместно с базисной противовоспалительной терапией круглогодичного аллергического ринита значительно эффективнее повышает параметры качества жизни детей, страдающих аллергическим ринитом.
 5. Содержание кислорода в крови детей с круглогодичным аллергическим ринитом остается в норме.
- Таким образом, проведенное исследование показало, что необходимо своевременное назначение адекватной противовоспалительной терапии круглогодичного аллергического ринита местными стероидными препаратами. Детям, страдающим круглогодичным аллергическим ринитом более 3-х лет, совместно с курсом противовоспалительной терапии аллергического ринита целесообразно назначение когнитивного ноотропа (Пантогам) 2 раза в год в весеннее и осеннее время.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Балаболкин И.И. Детская аллергология. Руководство для врачей. — М., 2006.
2. Клинические рекомендации. Педиатрия / Под ред. А.А. Баранова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 272 с.
3. Ильина Н.И. Аллергический ринит // Consilium medicum. — 2000. — Т. 2, № 8. — С. 338–344.
4. Макулова Н.Д., Маслова О.И., Сологубова Е.Г. Применение новых инструментальных методов оценки высших корковых функций в диагностике интеллектуальной недостаточности у детей // Медицинская техника. — 1997. — № 6. — С. 20–23.
5. Dykewicz M.S., Fineman S., Skoner D.P. et al. Diagnosis and management of rhinitis: Complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology // Ann Allergy Asthma Immunol. — 1998. — № 81. — 478 p.
6. Heithoff K., Meltzer E.O., Mellars L., Salmun L.M. Desloratadine improves quality of life in patients with seasonal allergic rhinitis. (abstract) // J. Allergy Clin. Immunol. — 2000. — V. 105. — S383–S384. Abstract 1121.

◆ Широкий спектр фармакотерапевтического действия

◆ Новые возможности в лечении и профилактике пограничных нервно-психических расстройств у детей и взрослых

◆ Эффективность, проверенная временем



ООО «ПИК-ФАРМА»

129010, Москва,
Спасский тупик., д. 2, стр. 1,
тел.: (495) 105-57-00
тел./факс: (495) 680-43-19,
(495) 680-76-46

www.pikfarma.ru,
e-mail: pikfarma@pikfarma.ru



Е.И. Гусев¹, О.А. Громова², А.А. Никонов^{1,2}, Е.В. Уварова³, Т.Р. Гришина⁴, Л.Э. Федотова⁴,
О.А. Лиманова⁴, А.Ю. Волков¹

¹ Российский государственный медицинский университет, Москва

² Российский сотрудничающий центр института микроэлементов, ЮНЕСКО, Москва

³ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

⁴ Ивановская государственная медицинская академия

Возможности комбинированной магниальной и нейропротекторной терапии у больных с ранними формами цереброваскулярной патологии

ИЗУЧЕН УРОВЕНЬ МАГНИЯ У 232 ПОДРОСТКОВ С РАННИМИ ФОРМАМИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ВОЗРАСТЕ 16–21 ГОДА. ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ МОНОТЕРАПИЯ КОМПЛЕКСНЫМ ПРЕПАРАТОМ МАГНИЯ ЯВЛЯЕТСЯ ЭФФЕКТИВНОЙ ФОРМОЙ ЛЕЧЕНИЯ И СОПУТСТВУЮЩЕГО ДЕФИЦИТА МАГНИЯ, И РАННИХ ФОРМ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ СОСУДИСТОГО ОТВЕТА (ПРИ ГИПЕР- И ГИПОКОНСТРИКТОРНОЙ ФОРМАХ). НОРМОТЕНЗИВНЫЙ ЭФФЕКТ, ЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГОЛОВОКРУЖЕНИЯ И ГОЛОВНОЙ БОЛИ НАПРЯЖЕНИЯ ПРОЯВЛЯЕТСЯ МАКСИМАЛЬНО ПРИ СОЧЕТАННОЙ ТЕРАПИИ ВИНПОЦЕТИНОМ И КОМПЛЕКСНЫМ ПРЕПАРАТОМ МАГНИЯ. ПРИ КОМБИНАЦИИ ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ ГИНГКО БИЛОБА С КОМПЛЕКСНЫМ ПРЕПАРАТОМ МАГНИЯ НАБЛЮДАЕТСЯ ПОТЕНЦИРОВАННЫЙ ПРОТИВОАСТЕНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ, В БОЛЬШЕЙ СТЕПЕНИ УМЕНЬШАЮТСЯ ПРИЗНАКИ ИЗБЫТОЧНОЙ НЕРВНО-МЫШЕЧНОЙ ВОЗБУДИМОСТИ И ПАРЕСТЕЗИИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ПОДРОСТКИ, МАГНИЙ, ВИТАМИН В₆, ВИНПОЦЕТИН, ЭКСТРАКТ ЛИСТЬЕВ ГИНГКО БИЛОБА, ПОТЕНЦИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ, РАННИЕ ФОРМЫ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.

Контактная информация:

Громова Ольга Алексеевна,
доктор медицинских наук, профессор,
научный консультант Российского
сотрудничающего центра института
микроэлементов, ЮНЕСКО
Адрес: 109652, Москва,
Большой Тишинский пер., д. 26, стр. 15/16,
тел. (495) 346-32-75
Статья поступила 08.08.2006 г.,
принята к печати 18.12.2006 г.

В настоящее время отмечается омоложение контингента больных с цереброваскулярными расстройствами, в том числе с хронической недостаточностью мозгового кровообращения. Возраст социального старта, призыва и службы в армии, получения профессии, накала эмоций и «половодья чувств» может совпадать с формированием ранних форм цереброваскулярной патологии. Эта подростковая патология связана с образом жизни и длительным нарушением питания (нарастание доли рафинированной низковитаминизированной и деминерализированной пищи, избыточное употребление поваренной соли (NaCl), на фоне дефицита кальция, калия, магния и т.д.) [1–8]. В подростковом возрасте имеются дополнительные факторы риска для недостаточности магния: начало употребления пива, алкоголя, курение, перенаселенность (проживание в общежитии, служба в армии, занятия спортом и т.д.), посещение дискотек (воздействие мигающего света, очень громкой музыки), высокая психоэмоциональная нагрузка (экзамены, утверждение в социуме и т.д.).

E.I. Gusev¹, O.A. Gromova², A.A. Nikonov^{1,2},
E.V. Uvarova³, T.R. Grishina⁴, L.E. Fedotova⁴,
O.A. Limanova⁴, A.Yu. Wolkov¹

¹ Russian State Medical University, Moscow

² Russian Cooperating Center, Institute of Microelements, UNESCO

³ Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

⁴ Ivanovo State Medical Academy

Possibilities of combinational magnesial and neuroprotector therapy in patients with early cerebrovascular pathology

THE SERUM LEVEL OF MAGNESIUM WAS EVALUATED IN 232 TEENAGERS AND ADOLESCENTS WITH EARLY CEREBROVASCULAR DISEASES AGED 16–21 YEARS. IN CASES OF MAGNESIUM DEFICIENCY, MONOTHERAPY WITH COMPLEX MAGNESIUM MEDICATION IS AN EFFECTIVE TREATMENT BOTH FOR CONCURRENT MAGNESIUM DEFICIENCY AND FOR EARLY FORMS OF CEREBROVASCULAR PATHOLOGY WITH DIFFERENT PATTERNS OF VASCULAR RESPONSE (HYPER- AND HYPOCONSTRICTIVE VARIANTS). MAXIMUM NORMOTENSIVE EFFECT OF THE THERAPY AND MAXIMAL EFFICACY IN TREATING VERTIGO AND HEADACHES IS REACHED IN COMBINATIONAL THERAPY WITH VINPOCETIN AND COMPLEX MAGNESIUM MEDICATION. A COMBINATION OF COMPLEX MAGNESIUM MEDICATION WITH BYLOBIL POTENTIATES ANTI-ASTHENIC EFFECT, MOSTLY THROUGH DIMINISHING EXCESSIVE NEURON-MUSCULAR IRRITABILITY AND PARESTHESIAE.

KEY WORDS: TEENAGERS, MAGNESIUM, B₆ VITAMIN, CAVINTON, BYLOBIL, POTENTIATIVE THERAPY, EARLY FORMS OF CEREBROVASCULAR DISEASES.

Цереброваскулярные расстройства у подростков лечат, как правило, вазоактивными и нейропротекторными препаратами без учета магниевого баланса. Между тем известно, что низкий уровень магния, вызванный пищевыми, экологическими, климатогеографическими факторами или различными заболеваниями, ухудшают состояние нервной системы, формирует неблагоприятный фон для нейрореабилитации [4]. Нарушенный минеральный обмен изменяет фармакокинетический и фармакодинамический ответы на воздействие нейропротекторных и вазоактивных препаратов [9–11]. Нейропротекция при сосудистой патологии головного мозга является важным аспектом фармакотерапии ранних форм цереброваскулярных заболеваний. Новые нейропротекторные препараты, в том числе, GV150526, эбселен, антагонисты сайта глицина, Fos-фени-тоин, агонисты ГАМК (например, клонетиазол), антагонисты AMPA рецепторов, кислый фактор роста фибробластов (bFGF), ингибиторы синтетазы NO и агонисты серотонина (BAY3702), находятся на пути к изучению в фазе III клинических испытаний. Однако большое количество проведенных клинических исследований «страдают» отсутствием удовлетворительных доказательств клинической эффективности [4, 12, 13]. Некоторые «подававшие надежды» лекарства, такие как ганглиозиды, нимодипин и большинство антагонистов NMDA рецепторов, теперь отвергнуты, что связано либо с их недостаточной эффективностью, либо с неудовлетворительным соотношением риска и пользы [4, 14].

Доказательные исследования подтвердили необходимость использования у подростков и людей молодого возраста таких известных эффективных сосудистых препаратов, как винпоцетин, стандартизированный экстракт листьев растения Гинкго Билоба, глатилин (холинергический препарат), ряда антикальциевых препаратов, магния лактат в комплексе с пиридоксинам [11, 14–19].

На фоне большого количества дорогих синтетических лекарственных средств органический магний остается доступным натуральным препаратом, лишенным многих побочных реакций, в том числе и аллергических. Точки приложения действия магния в центральной нервной системе (ЦНС) чрезвычайно многочисленны. Магний — обязательный участник синтеза всех нейропептидов в головном мозге. Он входит в состав более 300 ферментов, проявляет противосудорожные и антиэпилептические эффекты, снижает свертываемость крови, вытесняет из организма нейротоксичные металлы (свинец, алюминий, никель) [4, 5, 10, 17, 18]. Магний потенцирует эффекты антидепрессантов [11]. Изучается роль магния в регуляции сосудистого тонуса при гипертонической болезни, инфаркте миокарда, мозговом инсульте, в развитии синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, в лечении синдрома вегетативной дисфункции [2, 4, 11, 14, 17, 19]. Способность препаратов магния оптимизировать мозговой кровоток, положительно влиять на метаболизм нервной ткани, оказывать антигипоксическое, ноотропное и дезагрегационное действие максимально проявляется на фоне доказанного дефицита магния [2, 10, 11, 14, 18, 20]. Целью настоящего исследования была оценка эффективности потенцированной нейропротекторной терапии препаратом Магне В₆ у подростков с дефицитом магния при ранних формах цереброваскулярной патологии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

На протяжении 5 лет проведено комплексное обследование, лечение и последующее наблюдение 232 больных (120 юношей и 112 девушек в возрасте от 16 до 21 года) с ранними формами цереброваскулярных заболеваний: с на-

чальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга и дисциркуляторной энцефалопатией 1 стадии. Проявления недостаточности кровоснабжения мозга имелись у 112 больных (76,7%). Дисциркуляторная энцефалопатия 1 стадии диагностирована у 34 человек (23,3%). Применялись критерии начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга и дисциркуляторной энцефалопатии, предложенные Е.В. Шмидтом (1975 г.) [21]. Длительность заболевания составляла от 6 мес до 12 лет, в среднем 6,5 года. Из 232 подростков 209 были учащимися школ, колледжей, техникумов и институтов. 23 человека работали, из них 6 юношей служили на момент обследования в силовых структурах. Из 120 юношей 72 больных проходили стационарное обследование по направлению призывной комиссии от военкомата. 18 юношей прошли службу в Российской армии, из них 5 принимали участие в военных действиях. Также были обследованы 30 ангионеврологически здоровых ровесников-волонтеров — школьников и студентов, у которых был исключен дефицит магния, соматическая патология, а также вегетативные и психоэмоциональные нарушения. Они составили контрольную группу. Здоровые ровесники лечения не получали. Критериями исключения были подростки с хронической почечной недостаточностью, с нефрокальцинозом, с гиперфункцией паращитовидных, щитовидной желез, лица, получающие антицидные средства на магниевой основе.

Оценка магниевого гомеостаза проводилась в двух биосубстратах (волосы, сыворотка крови). Магний в волосах определялся методом пламенной эмиссии; используемая длина волны 285,2 нм, единицы измерения мкг/г, норма 25–50 мкг/г [22]. Определение уровня магния в сыворотке крови проводилось методом абсорбции с ксиллидом синим на автоанализаторе «Ultra» фирмы «Kone LabSystems», по стандартной методике до лечения и на 30 день после его начала. Взятие крови осуществляли из локтевой вены в количестве 3 мл. Жгут на руку не накладывался. Кровь на анализ бралась строго натощак, с 8:00 до 9:00. Согласно циркадианному ритму магния в плазме крови это время отражает среднюю концентрацию магния в плазме за сутки [23]. Взятая кровь подвергалась центрифугированию не позднее 30 мин, т.к. известно, что отделение плазмы от клеток в более поздние сроки приводит к выходу магния в плазму из разрушающихся форменных элементов крови (эритроцитов, тромбоцитов и т.д.), что имитирует ложнонормальный и даже повышенный уровень магния. За норму магния принимались референтные значения от 1,9 до 2,5 мг/мл (0,8–1,0 ммоль/л) [24]. Уровень витамина В₆ (пиридоксина гидрохлорида) оценивали у 30 больных 1 группы в плазме крови до начала лечения (день «0») и на 30 день терапии (день «30») методом обращенно-фазовой жидкостной хроматографии [25]. Взятие крови осуществлялось из локтевой вены в количестве 5 мл натощак с 8 до 9:00 утра. Кровь центрифугировали 15 мин при скорости 3000 об/мин. Использовался жидкостной хроматограф фирмы «Shimadzu», Япония (модель C–3A) с регистрирующим интегратором той же фирмы (модель C–R–6A) и колонкой «Диасорб 130–16СТ» (150×4 мм, 7 мкм).

Ультразвуковая транскраниальная доплерография проводилась в динамике лечения до его начала (день «0») и на 30 день терапии (день «30») на аппаратах «Лабодоп» (Франция) и «Премьер» (Россия). Кровоток в сосудах оценивался по качественным (аудиовизуальным) и количественным характеристикам [25]. Состояние аппарата ауторегуляции определялось с помощью алгоритма функциональной доплерографии, при этом оценивались контуры: химический, миогенный, нервный, метаболический

с помощью следующих тест-нагрузок: апноэ, гипервентиляция, компрессионные пробы, ортостаз, фотостимуляция [26]. По результатам функциональных проб рассчитывались индексы реактивности:

- коэффициент реактивности на гиперкапническую нагрузку: $K_{\text{рсо}_2} = V_{\text{со}_2}/V_{\text{фон}}$;
- коэффициент реактивности на гипокапническую нагрузку: $K_{\text{ро}_2} = 1 - V_{\text{о}_2}/V_{\text{фон}}$;
- индекс цереброваскулярной реактивности: индекс цереброваскулярной реактивности = $V_{\text{со}_2} - V_{\text{о}_2}/V_{\text{фон}}$;
- коэффициент локальной декомпрессии:
КЛД = $10/\text{№ кф}$, где № кф — номер кардиоцикла, при котором V_s в СМА возвращается к фону после прекращения компрессии общей сонной артерии;
- коэффициент ортостаза: $K_o = V_o/V_{\text{фон}}$;
- коэффициент фотостимуляции: $K_f = V_f/V_{\text{фон}}$;
- время переходных процессов после гипервентиляции (ППО₂) и апноэ (ПП СО₂).

Выбор препаратов и исследуемые варианты терапии

В качестве препарата магния было выбрано лекарственное средство, содержащее лечебные дозы магния в виде легко усвояемого соединения — лактата, в синергидной комбинации с витамином В₆. Пиридоксин потенцирует усвоение магния в желудочно-кишечном тракте, проникновение его в клетки и удержание в ней [28]. Кроме этого, пиридоксин имеет самостоятельное стресспротекторное, антидепрессивное, антиастеническое действие, снижает уровень нейротоксичного метаболита гомоцистеина, приводящего к ранним формам сосудистой патологии и атеросклероза. У больных с ранними формами цереброваскулярных заболеваний, астенией и тревогой уровень витамина В₆ часто снижен или субнормален [14, 18].

Винпоцетин был выбран как вариант селективного цереброартериального вазоактивного средства [28]. Препарат сочетает в себе наряду с антивазоспастическим действием (за счет повышения внутриклеточного уровня цГМФ в гладких мышцах сосудистой стенки и торможения фосфодиэстеразы цГМФ, зависящей от Ca^{2+}) также нейропротективный и ноотропный эффекты [29, 30]. Доказано, что развитие вазорелаксации под влиянием винпоцетина происходит в спазмированных сосудах, опосредовано эндотелином-1, активно синтезируемым стенками артерий в молодом возрасте [31]. Также известно, что препарат тормозит агрегацию тромбоцитов, усиливает деформируемость эритроцитов, повышая их способность к отдаче кислорода [28]. Новейшие исследования подтвердили нейропротекторное действие препарата в эксперименте на уровне нейронов моллюсков, синапсом мозга у крыс, обезьян, способности ингибировать продукцию цитокинов в микроглии, оказывать значимый антиоксидантный эффект [4, 14, 28, 30, 32, 33]. В то же время монотерапия винпоцетином не всегда эффективна, в связи с чем препарат часто используют в комплексе с другими нейропротекторами или вазоактивными препаратами.

Препарат, содержащий стандартизованный экстракт растения Гинкго Билоба (препарат Гинкго Билоба) также обладает мультимодальным действием на нервную систему. В состав экстракта входят флавоноиды, обеспечивающие препарату антиоксидантную и вазоактивную роли; терпены, с выраженными антиагрегантными свойствами [28, 34]. Стандартизованный экстракт листьев растения Гинкго Билоба проявляет высокую общую активность супероксиддисмутаза, содержит ряд эссенциальных микроэлементов и, как и винпоцетин, относится к безопасным и эффективным средствам; подходит для комплексной терапии [4].

В течение 30 дней проводили лечение 3 групп пациентов. 1 группа (46 больных) получала комплексный препарат магния, содержащий 470 мг лактата магния (в т.ч. магния 48 мг) и 5 мг пиридоксина гидрохлорида по 2 табл. 3 раза в сут. Во 2 группе (42 больных) пациенты получали комплексный препарат магния по 2 табл. 3 раза в сут и винпоцетин по 2 табл. (10 мг/сут) 1 раз в день утром. 3 группа (34 больных) получали комплексный препарат магния и препарат Гинкго Билоба по 2 капсулы утром и 1 — днем (120 мг/сут). В 4 группе (контрольная — 26 больных) получали плацебо.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакетов прикладных программ MS EXCEL версия 7.0, STATISTICA for Windows версия 5.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Обследовано 232 больных (средний возраст $17,8 \pm 1,9$ года), из них выявлено 148 (63,7%) подростков с дефицитом магния (диапазон значений уровня магния в плазме крови от 1,6 до 1,9 мг/мл, в среднем $1,78 \pm 0,12$ мг/мл). При масс-спектрометрическом анализе волос сниженный уровень магния обнаружен только у 102 (43,9%) обследованных; диапазон низких значений магния составил от 8,2 мкг/г до 24,5 мкг/г (среднее — $16,2 \pm 5,7$ мкг/г). Определение уровня пиридоксина в плазме крови магнийдефицитных больных проведено выборочно — у 30 пациентов 1 группы. При этом регистрировались нормальные и пониженные, субнормальные и нормальные цифры витамина В₆ в диапазоне от 5,6 мкг/мл до 12 мкг/мл, в среднем $7,06 \pm 0,74$ мкг/мл, при норме 8–20 мкг/мл [24]. Превышения уровня пиридоксина за пределы верхней границы диапазоны нормы не было зафиксировано ни у одного из обследованных подростков получивших 30-дневный курс комплексного препарата магния по 2 табл. 3 раза в сут.

В этиологии ранних форм цереброваскулярных заболеваний у всех больных доминировали: перинатальная энцефалопатия (195 человек — 84%), наследственно-конституциональная предрасположенность (181 человек — 78%), хронический психоэмоциональный стресс (118 — 50,8%), черепно-мозговая травма (72 человека — 31%). Характерной чертой ранних форм цереброваскулярных заболеваний была интеграция этиологических факторов. Формирование нарушений церебральной гемодинамики у большинства больных начиналось после рождения. На первом году жизни — синдромом вегетативно-висцеральных нарушений; в дошкольный период — вестибулопатия, метеопатия, липотимические состояния; в школьном возрасте — симптоматика церебральной ангиодистонии. При неврологическом обследовании у всех больных, вне зависимости от уровня магния, часто регистрировалась рассеянная, либо микроочаговая органическая симптоматика в виде мышечной гипотонии, повышения глубоких рефлексов с диссоциацией по оси тела, нистагма, снижения конвергенции, тремора век, языка, пальцев, пошатывания в позе Ромберга, неуверенности при выполнении пальценосовой пробы, рефлексов орального автоматизма: хоботкового, дистанс-орального, Маринеску–Радовичи, кинестетической диспраксии, пространственной диспраксии, дисграфии, дислексии.

Изучение состояния вегетативной нервной системы с помощью вариационной пульсометрии показало, что для здоровых пациентов характерна эйтония ($\text{ИН} = 68,8 \pm 7,4$), а для больных с ранними формами цереброваскулярных заболеваний — симпатикотония ($\text{ИН} = 147 \pm 34,3$). При ортостатической пробе у 169 (73%) больных отмечалась не-

достаточность вегетативного обеспечения, у 37 (15,9%) — избыточность и только у 17 (9,05%) — нормальный уровень.

Клинически у 148 магнийдефицитных больных определялись признаки синдрома повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (симптом Хвостека 2–3 степени, симптом Труссо). Практически у всех больных, отмечалась симптоматика церебральной ангиодистонии (головные боли — 109 человек (73,6%), головокружения — 77 человек (52%), обморочные и липотимические состояния — 41 человек (27,7%).

Нейропсихологическое исследование выявило у магнийдефицитных подростков снижение памяти при запоминании 10 слов до $7,4 \pm 0,16$; в контрольной группе — $9,0 \pm 0,15$ слов ($p < 0,01$). При пробе Шульте обнаружено значительное увеличение среднего времени поиска цифр в таблицах $65,0 \pm 1,3$ с, в контрольной группе волонтеров-ровесников $45,0 \pm 1,1$ с ($p < 0,01$). Кинестетический праксис исследовался с помощью теста Лесны. При исследовании тонкой моторики волонтеры набирали $31,0 \pm 1,5$ балла, больные с ранними формами цереброваскулярных заболеваний $25,0 \pm 1,4$ балла ($p < 0,01$). Кроме этого, у магнийдефицитных подростков отмечалась симптоматика, характерная для дефицита магния. 76 подростков (51,3%) имели гиперактивность, жалобы на беспокойный сон, иногда на неэффективный сон (чувство разбитости по утрам). У 112 больных (75,6%) отмечались периодическая нервозность, раздражительность, повышенная конфликтность с родителями, сверстниками, беспричинное беспокойство, слезливость, перепады настроения, снижение способности к концентрации внимания и памяти. Мышечные контрактуры, чаще в икроножных мышцах, встречались у 47 подростков (31,7%) и проявлялись чаще в ночное время, при вытягивании носка, в неудобной позе, после физической нагрузки. Периодическую зябкость отмечали 94 обследованных (63,5%); особенно девушки (79 человек — 84%) в период менструации. Те или иные проявления дисплазии соединительной ткани в виде гиперподвижности суставов, патологической гибкости, а также наличие стрий в области бедер и поясницы, реже в области молочной железы (только девочки) отмечалось у 32 обследованных — 21,6%. Диффузное выпадение волос и повышение ломкости ногтей отмечено у 41 подростка (27,7%).

При проведении доплерографии наиболее информативными оказались вентиляционные и ортостатические тест-нагрузки. Так, у подростков с дефицитом магния и с ранними формами цереброваскулярных заболеваний выделено три типа патологических реакции на гипервентиляционный тест: гиперконстрикторный, гипердилататорный и гипореактивный. Чаще при МД отмечался гиперконстрикторный ответ (118 человек — 86%), для которого было характерно снижение линейной скорости кровотока ($Kp = 0,63 \pm 0,06$, $p < 0,01$) и торпидность переходного процесса ($ПП_{O_2} = 36,3 \pm 5,7$ с, $p < 0,05$). Головная боль при этом варианте возникала после психоэмоционального напряжения, особенно к концу занятий в учебном заведении, рабочего дня, физической нагрузки, пребывания в лесу, и локализовалась в лобно-височной области. Головная боль сопровождалась бледностью лица, иногда незначительным повышением артериального давления. Цефалгия продолжалась 2–3 ч и проходила после отдыха, сна. В повседневной жизни тонические констрикторные реакции мозговых сосудов чаще возникали при эмоциональном напряжении, гипервентиляции. У всех 30 здоровых волонтеров отмечались хорошие адаптационные возможности мозговой гемодинамики, констрикторные реакции имели

адекватный характер и исчезали после прекращения действия провоцирующих факторов, не вызывая головной боли. Специфическим для 118 магнийдефицитных подростков с гиперконстрикторным вариантом ранних форм цереброваскулярных заболеваний был тест с гипервентиляцией в сочетании с тестом с апноэ. Они выявляли сдвиг порога ауторегуляции в сторону гиперконстрикторных реакций (уменьшение Kp_{CO_2} до $1,3 \pm 0,06$ и увеличение Kp_{O_2} до $0,63 \pm 0,06$, при нормальной величине индекса цереброваскулярной реактивности) и формирование гиперконстрикторного вазореактивного стереотипа (торпидный характер переходного процесса ($ПП_{O_2} = 38,3 \pm 0,7$ с). Гипервентиляция приводила к появлению головной боли и повышенной нервно-мышечной возбудимости. Вегетативный профиль был представлен симпатикотонией ($ИН = 155 \pm 23,4$) и избыточной реакцией на ортостатическую нагрузку.

Гипердилататорный вариант ранних форм цереброваскулярных заболеваний отмечался только у 9 (6%) из 148 магнийдефицитных больных. Головные боли при этом были обусловлены, по-видимому, избыточным пульсовым растяжением сосудов, поэтому боль носила обычно пульсирующий характер; локализовалась в височной и височно-теменной областях, усиливалась от факторов, приводящих к повышению артериального давления и дальнейшему усилению гипердилатации артерий (гипоксия, гиперкапния). Допплерографически отмечалось смещение порогов ауторегуляции в сторону вазодилатации (увеличение $Kp_{CO_2} = 1,53 \pm 0,03$; уменьшение Kp_{O_2} до $0,45 \pm 0,03$) при нормальных показателях индекса цереброваскулярной реактивности у всех больных. Вегетативный профиль характеризовался исходной ваготонией ($ИН = 28 \pm 9,5$) и избыточной вегетативной реакцией на ортостаз. Важно отметить, что у всех обследованных подростков этой группы были проявления дисплазии соединительной ткани (слабость связочного аппарата, гиперподвижность суставов, положительный кожный тест на растяжение).

Гипореактивный вариант ранних форм цереброваскулярных заболеваний встречается у 21 (14,18%) пациентов и был характерен для дисциркуляторной энцефалопатии. При нем отмечались диффузные головные боли с ощущением тяжести и распираания. Они усиливались под влиянием психоэмоциональной нагрузки, гипоксии и, как правило, не проходили самостоятельно (отдых приносил временное облегчение). «Триада» наиболее часто встречавшихся жалоб: головная боль — головокружение — синкопальные состояния, дополнялись астеническими и мнестическими нарушениями. Индекс цереброваскулярной реактивности был уменьшен ($73,3 \pm 6,3\%$) за счет значительного снижения вазодилататорного резерва $Kp_{CO_2} = 1,3 \pm 0,03$. Вегетативный тонус характеризовался симпатикотонией ($ИН = 165 \pm 18,2$) и недостаточностью вегетативного обеспечения дополнительных нагрузок. При этом варианте ранних форм цереброваскулярных заболеваний появлялись признаки венозного застоя. В глазничной вене регистрировался ретроградный кровоток амплитудой $0,2–0,6$ Кгц. У 12 (57,1%) из 21 подростков с гипореактивной формой ранних форм цереброваскулярных заболеваний отмечался кровоток в позвоночных венах. Наличие венозного сброса в системе экстракраниальных вен свидетельствовало о включении при умеренно выраженном венозном застое компенсаторных механизмов венозного оттока. Полностью закончили лечение 139 больных. Из 46 больных 1 группы 4 подростков прекратили прием препарата раньше срока (на 14–25 дни). Трое подростков из 2 группы также не довели до конца курс лечения по

причине острого респираторного заболевания у 2 больных и усиления головной боли у 1. В 3 группе 2 больных прекратили прием препаратов в связи с диспептическими расстройствами (неустойчивый стул, тошнота). Эти 9 подростков были исключены из обработки данных на 30 день лечения. Динамика жалоб и объективной клинической симптоматики дефицита магния в зависимости от схемы лечения представлена в табл. 1.

Как видно из данных, представленных в табл. 1, при всех 3-х схемах терапии (монотерапия комплексным препаратом магния, сочетание винпоцетина и комплексного препарата магния, Гинкго Билоба и комплексный препарат магния) у подростков с ранними формами цереброваскулярных заболеваний уменьшались жалобы на астению, головную боль, повышенную нервно-мышечную возбудимость, парестезии; снижалась степень тахикардии; отмечалась устойчивая тенденция к нормализации исходно повышенного артериального давления.

При сочетанной терапии винпоцетином и комплексным препаратом магния максимально проявлялся нормотензивный эффект у больных с повышенным уровнем АД. Реже чем при других схемах терапии регистрировалось головокружение ($p < 0,048$), головная боль напряжения ($p < 0,036$). По данным ультразвуковой транскраниальной доплерографии к 30 дню потенцированная терапия комплексным препаратом магния и винпоцетином у больных 2 группы с гиперконстрикторным вариантом ранних форм цереброваскулярных заболеваний (37–88%) приводила к купированию гиперконстрикторных реакций ($\Delta KpO_2 = 0,07$). У 2 больных с гипердилататорным вариантом сочетанная терапия комплексным препаратом магния и винпоцетином не привела к достоверной динамике цереброваскулярной реактивности. У одного больного такая терапия вы-

звала появление головной боли, что было, по-видимому, связано с усилением гипердилататорных реакций.

При комбинации комплексного препарата магния и экстракта Гинкго Билоба у 32 подростков с ранними формами цереброваскулярных заболеваний максимально реализовывался эффект снижения нервно-мышечной возбудимости, исчезали парестезии ($p < 0,043$); значительно потенцировался противоастенический эффект ($p < 0,025$). В меньшей степени сочетание комплексного препарата магния и препарата Гинкго Билоба способствовало снижению исходно повышенного уровня артериального давления. При проведении монотерапии комплексным препаратом магния у 36 больных регистрировалось достоверное снижение выраженности гиперконстрикторных реакций, причем не только за счет снижения торпидности переходных процессов, но и уменьшения реактивности на гипервентиляцию ($\Delta KpO_2 = 0,03$, где Δ — разница значений в динамике терапии). Вазодилататорный резерв у этих больных увеличивался в связи со смещением порогов ауторегуляции в сторону дилататорных реакций $\Delta KpCO_2 = 0,03$. У 6-ти пациентов с гипореактивным вариантом ранних форм цереброваскулярных заболеваний уменьшилась выраженность гиперконстрикторных реакций за счет снижения торпидности переходных процессов ($\Delta PPO_2 = 17,9$ с). К концу курса терапии снижалась и интенсивность сосудистой реакции на гипервентиляцию. Индекс цереброваскулярной реактивности увеличивался в результате наращивания вазодилататорного резерва к концу курса лечения (Δ индекс цереброваскулярной реактивности = $0,17$). При лечении гиперконстрикторного варианта ранних форм цереброваскулярных заболеваний у 29 больных 3 группы к концу курса терапии экстрактом Гинкго Билоба и комплексным препаратом магния выраженность гиперконстриктор-

Таблица 1. Частота основных жалоб и объективной симптоматики у подростков с дефицитом магния с ранними формами цереброваскулярной патологии до и после лечения ($n = 148$)

Жалобы и симптомы (%) день «0» день «30»	Комплексный препарат магния 1 группа ($n = 46$)	Винпоцетин + комплексный препарат магния 2 группа ($n = 42$)	Препарат Гинкго Билоба + комплексный препарат магния 3 группа ($n = 34$)	Плацебо 4 группа ($n = 26$)
Головокружение	$34 \pm 0,07^1$	$36 \pm 0,03$	$32 \pm 0,07$	$30 \pm 0,03$
	$12 \pm 0,03^{**}$	$4 \pm 0,05^*$	$6 \pm 0,06^*$	$28 \pm 0,05^{**}$
Головная боль (напряжения)	$27 \pm 0,04$	$29 \pm 0,06$	$30 \pm 0,07$	$25 \pm 0,03$
	$9 \pm 0,05^*$	$2 \pm 0,04^*$	$8 \pm 0,03$	$12 \pm 0,04$
Мигренозная головная боль	$10 \pm 0,07$	$8 \pm 0,05$	$6 \pm 0,07$	$8 \pm 0,06$
	$3 \pm 0,04^*$	$1 \pm 0,06^*$	$4 \pm 0,06^{**}$	$7 \pm 0,07^{**}$
Тахикардия	$72 \pm 0,05$	$68 \pm 0,07$	$74 \pm 0,03$	$70 \pm 0,05$
	$10 \pm 0,05$	$12 \pm 0,07$	$9 \pm 0,03$	$62 \pm 0,03^{**}$
Повышенное АД	$47 \pm 0,06$	$49 \pm 0,03$	$50 \pm 0,05$	$51 \pm 0,03$
	$10 \pm 0,04^*$	$6 \pm 0,05^*$	$16 \pm 0,07^*$	$46 \pm 0,03^{**}$
Астения (быстрая утомляе- мость, сонливость днем, низкая трудоспособность)	$98 \pm 0,08$	$96 \pm 0,04$	$92 \pm 0,07$	$89 \pm 0,04$
	$12 \pm 0,06^*$	$6 \pm 0,03^*$	$2 \pm 0,03^*$	$71 \pm 0,06^{**}$
Парестезии	$36 \pm 0,05$	$32 \pm 0,03$	$37 \pm 0,07$	$35 \pm 0,04$
	$5 \pm 0,05^*$	$6 \pm 0,08^*$	$2 \pm 0,03^*$	$27 \pm 0,07^{**}$
Повышенная нервно- мышечная возбудимость (КРАМПИ)	$45 \pm 0,07$	$48 \pm 0,06$	$43 \pm 0,06$	$44 \pm 0,08$
	$5 \pm 0,03^*$	$9 \pm 0,07^*$	$4 \pm 0,03^{**}$	$30 \pm 0,05^{**}$

Примечание:

* — $p < 0,05$;

** — $p > 0,05$;

¹ — в верхних ячейках представлены значения в день «0»,

² — в нижних — день «30».

ЗАЩИТА ОТ СТРЕССА КАЖДОЙ КЛЕТКИ... КАЖДЫЙ ДЕНЬ...

Курс Магне В₆[®] продолжительностью не менее 2-х недель поможет при:



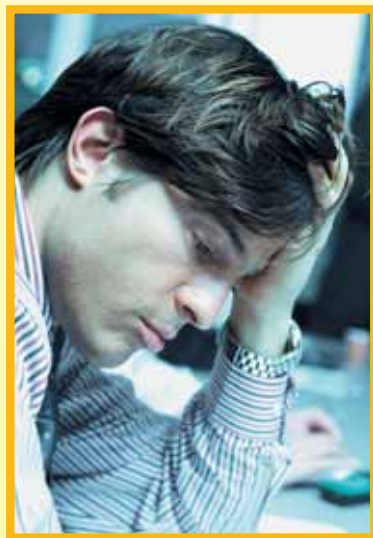
нарушениях сна



боли и спазмах мышц



*повышенной нервной
возбудимости*



*физических
и умственных
нагрузках*

Магне В₆[®] — современный препарат магния для профилактики и лечения неврологических расстройств, связанных с дефицитом магния.

Почему важно принимать магний и витамин В₆ одновременно?

В сочетании с витамином В₆ магний лучше усваивается в кишечном тракте, проникает и удерживается внутри клетки.



Представительство фирмы "Санofi СА (Санofi АГ)" (Швейцария).
Адрес: Российская Федерация, 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2.
Тел.: (495) 721-1400. Факс: (495) 721-1411.

С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.
Перед началом приема проконсультируйтесь с Вашим врачом.



ных реакций достоверно снижалась ($p < 0,028$). Это проявлялось в уменьшении торпидности переходного процесса ($\Delta\text{ППО}_2 = 5$ с) к 30 дню терапии, в нарастании индекса цереброваскулярной реактивности за счет увеличения вазодилаторного резерва (Δ индекс цереброваскулярной реактивности = 0,17). У 2 больных с гипердилататорным вариантом сочетанная терапия винпоцетином и комплексным препаратом магния не привела к достоверной динамике цереброваскулярной реактивности. У 5 больных с гипореактивным вариантом ранних форм цереброваскулярных заболеваний комбинация комплексного препарата магния и препарата Гинкго Билоба вызывала уменьшение торпидности переходных процессов на гипервентиляцию, хотя эти различия были статистически недостоверны ($p > 0,062$). Наиболее динамичными при потенцированной терапии комплексным препаратом магния и винпоцетином (группа 2) и комплексным препаратом магния и препаратом Гинкго Билоба (группа 3) при гиперконстрикторном и гипореактивном вариантах оказались такие клинко-доплерографические параметры как снижение интенсивности головной боли, повышение функции внимания и снижение продолжительности переходных процессов по данным ультразвуковой транскраниальной доплерографии. Плацебо не вызывало достоверных изменений в цереброваскулярной реактивности ни у одного из 26 больных 4 группы при всех вариантах ранних форм цереброваскулярных заболеваний (17 пациентов с гиперконстрикторным, 2 — с гипердилататорным, 7 — с гипореактивным вариантом заболевания). Лечебные дозы магния, как в виде монотерапии, так и при комплексном лечении с нейропротекторными препаратами, привели к достоверному нарастанию концентраций элемента в крови. Содержание магния в сыворотке крови к концу лечения нормализовалась у большинства (116 человек — 78,3%) магнийдефицитных больных, достоверно нарастая в 1, 2 и 3 наблюдаемых группах (табл. 2). Интересно, что и в группе 4 (у больных, получавших плацебо) также произошло нарастание уровня магния $1,82 \pm 0,11$ мг/мл, однако этот прирост не был достоверным ($p > 0,05$). У 7 (26,9%) из 26 подростков 4 группы снижение стрессовых нагрузок и другие реабилитационные

мероприятия (ЛФК, массаж, аутотренинг и т.п.), проводимые в период 30-дневного наблюдения, привели к достоверному нарастанию концентрации магния в сыворотке крови. Однако уровня середины диапазона нормы магния у больных не достигалось — значения оставались пограничными, субнормальными ($1,9 \pm 0,08$ мг/мл).

Таким образом, коррекция дефицита магния (диета и применение специальных препаратов, содержащих лечебные дозы магния), эффективна для лечения ранних форм цереброваскулярной патологии у подростков. Коррекции содержания магния с помощью его препарата и комбинированная терапия препаратами магния с винпоцетином и экстрактом Гинкго Билоба у подростков с исходно выявленным дефицитом магния, нормализует уровень магния в сыворотке крови. В виде моноварианта лечение препаратом магния является самостоятельным эффективным методом терапии ранних форм цереброваскулярной патологии и сопутствующего дефицита магния как при гиперконстрикторном, так и при гипореактивном вариантах сосудистого ответа. Применение комплексного препарата магния у подростков с дефицитом магния с ранними формами цереброваскулярной патологии с гиперконстрикторным вариантом сосудистого ответа способно потенцировать эффективность винпоцетина и препарата Гинкго Билоба. При сочетанной терапии винпоцетином и комплексным препаратом магния максимально проявляется нормотензивный эффект терапии, эффективность лечения головокружения и головной боли напряжения. При комбинации препарата Гинкго Билоба с комплексным препаратом магния наблюдается потенцированный противоастенический эффект, в большей степени снижается избыточная нервно-мышечная возбудимость, в том числе парестезии. Потенцированная терапия магнием у магнийдефицитных больных, на наш взгляд, наиболее перспективна, так как способна модифицировать ранние формы цереброваскулярной патологии у подростков, приводить к частичной редукции патологического процесса, способствовать эффективности вазоактивных и нейропротекторных средств.

Таблица 2. Концентрация магния в сыворотке крови (мг/мл) у больных с ранними формами цереброваскулярной патологии с дефицитом магния до и после лечения, $M \pm m$

Время определения показателя	Комплексный препарат магния 1 группа (n = 42)	Винпоцетин + комплексный препарат магния 2 группа (n = 39)	Препарат Гинкго Билоба + комплексный препарат магния 3 группа (n = 32)	Плацебо 4 группа (n = 26)
ДЕНЬ «0»	$1,78 \pm 0,12$	$1,8 \pm 0,15$	$1,76 \pm 0,16$	$1,79 \pm 0,15$
ДЕНЬ «30»	$2,30 \pm 0,14^*$	$2,31 \pm 0,17^*$	$2,29 \pm 0,20^*$	$1,82 \pm 0,11^{**}$

Примечание:

* — $p < 0,05$;

** — $p > 0,05$.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Манвелов Л.С., Бритов А.Н., Молчанова О.В. Значение пищевых факторов для лечения больных артериальной гипертензией с начальными формами цереброваскулярной патологии // Лечащий врач. — 1998. — № 5. — С. 24–27.
2. Громова О.А., Андреев А.В., Быков А.Т. Влияние препарата Магне-В₆ на цереброваскулярную реактивность у детей с синдромом дефицита внимания в зависимости от содержания магния в организме // Клиническая фармакология и терапия. — 2000. — № 5. — С. 31–34.
3. Романова Н.П., Волков В.С. О роли поваренной соли в развитии артериальной гипертензии // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. — 2001. — № 4, № 5 — С. 20–25.
4. Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в неврологии. М.: Гэотар-Мед, 2006. — 304 с.
5. Шилов А.М., Рабинович Ж.Г., Мельник М.В., Святов И.С., Максимова Л.А., Соколинская И.Ю. Дефицит магния и артериальная гипертензия: Терапевтическая коррекция // Рос. мед. вести. — 2000. — Т. 5. № 2. — С. 62–65.
6. Kromhout D. Epidemiology of cardiovascular diseases in Europe // Public Health Nutr. — 2001. — V. 4, № 2B. — P. 441–457.
7. Селезнева Л.М. Правильное питание при гипертонической болезни. — Москва-СПб: Диля. — 2002. — 221 с.
8. Kaiser J. Data access. Industry groups petition for data on salt and hypertension // Science. — 2003, May 30. — V. 300(5624). — 1350 p.

9. Садин А.В., Штрыголь С.Ю., Стрельникова Ю.И. // Способ моделирования хронической церебральной ишемии. Пат. предложение ИВГМА № 2295 от 20.06.2000.
10. Громова О.А., Никонов А.А. Роль и значение магния в патогенезе заболеваний нервной системы // Лечение нервных болезней. — 2006. — № 4. — С. 46–52.
11. Вейн А.М., Соловьева А.Д., Аксенова Е.С. Магне В₆ в лечении синдрома вегетативной дисфункции // Лечение нервных болезней. — 2003. — № 3. — С. 3–6.
12. Седьмой доклад Объединенного национального комитета США по профилактике, выявлению, оценке и лечению артериальной гипертензии. Новые клинические рекомендации // Доказательная кардиология. — 2003. — № 1. — С. 39–47.
13. Гельцер Б.И., Фрисман М.В. Принципы медицины, основанной на доказательствах в фармакотерапии болезней кровообращения // Тер. Архив. — 2003. — № 4. — С. 86–90.
14. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 326 с.
15. Скородец А.А., Бурцев Е.М., Андреев А.В., Громова О.А. Применение винпоцетина при лечении ранних форм цереброваскулярной патологии у молодых. Эффективность при различных патогенетических вариантах // Гедеон Рихтер в СНГ. — 2000. — № 4. — С. 29–34.
16. Тимебаева С.Л., Суслина З.А., Бодарева Э.А., Федина П.А., Корелина О.С., Первозванский Б.Е. Танакан в лечении начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга: эффективность, переносимость и отдаленные результаты // Неврология и Психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1999. — С. 54–61.
17. Святков И.С. Магний в профилактике и лечении ишемической болезни сердца и ее осложнений: дис. ... докт. мед. наук. — М., 1999. — 214 с.
18. Спасов А.А. Магний в медицинской практике. — Волгоград, 2000. — 268 с.
19. Федотова Л.Э. Дефицит магния у детей с минимальной мозговой дисфункцией и его коррекция препаратом Магне В₆: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иваново, 2003. — 17 с.
20. Wink K. Consideration about MAGIC // International Journal Trace Elements and Electrolytes. — 2003. — V. 21, № 3. — 205 p.
21. Шмидт Е.В. Сосудистые заболевания нервной системы. — М.: Медицина, 1975. — 663 с.
22. Федосенко М.В., Шилиев Р.Р., Громова О.А. и др. Микроэлементы: основа знаний. Часть 2. Современная методика определения микроэлементов в волосах. Методическое пособие для врачей и студентов медицинских вузов, утвержденное УМО. — Москва, 2004. — 132 с.
23. Westmoreland D., Orland U., Porta S. The diurnal rhythm of plasma magnesium and its probable influence on the exercise-induced plasma magnesium shift // International Journal Trace Elements and Electrolytes. — 2003. — V. 21, № 3. — P. 185–190.
24. Мельник А.А. Референтные значения лабораторных показателей у детей и взрослых. Справочник. — Киев: «Книга плюс», 2000. — 456 с.
25. Спиричев В.Б., Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Методы оценки витаминной обеспеченности населения // Учебно-метод. пособие, ГУ НИИ питания РАМН МЗ РФ. — М., 2001. — 68 с.
26. Андреев А.В. Руководство по клинической ультразвуковой доплерографии в детской неврологии. — Санкт-Петербург, 1995. — 132 с.
27. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины и микроэлементы. — М.: Алев-В, 2003. — 648 с.
28. Реестр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. 11 выпуск. — Москва, 2004. — 1126 с.
29. Sumura A., Nakamuro T., Tamuru T., Takayanagi T. Drop in relapse rate of MS by combination therapy of three different phosphodiesterase inhibitors // Mult Scler. — 2000 Feb, 6(1). — P. 56–58.
30. Gulyas B., Halldin C., Karlsson P., Chou Y.H., Swahn C.G., Bonczok P., Farde L. [Cerebral uptake and metabolism of (11C) Vinpocetine in monkeys: PET studies]. Orv. Hetil. 1999, Jul. 25; 140(30). — P. 1687–1691.
31. Lillesstøl I.K., Helle K.B., Aardal S. Relaxing effects of cyclic GMP and cyclic AMP enhancing agents on the long-lasting contraction to endothelin-1 in the porcine coronary artery // Scand. J. Clin. Lab. Invest. — 1998, Dec; 58(8). — P. 625–634.
32. Solntseva E.I., Bukanova Yu.V. Cyclic GTP imitates the potentiating effect of the nootrope vinpocetine on the high-threshold A-current in mollusk neurons // Neurosci Behav. Physiol. 1999, Nov-Dec; 29(6). — P. 671–675.
33. Tretter L., Adam-Vizi V. The neuroprotective drug vinpocetine prevents veratridine-induced [Na⁺]_i and [Ca²⁺]_i rise in synaptosomes // Neuroreport. — 2004, Jun 1; 9(8). — P. 1849–1853.
34. Скородец А.А., Громова О.А., Андреев А.В. Стандартизированный экстракт листьев Ginkgo Biloba L. Информационное письмо для врачей по нейрометаболическому препарату Билобил. — СПб: СПбГМУ, 2002. — 23 с.

К юбилею

Для чего мы празднуем юбилейные годовщины? Наверное, для того, чтобы сделать короткие остановки в скоротечном беге жизни, оглянуться на пережитое, вдуматься в глубину и смысл происшедших событий. Юбилейные праздники в жизни профессиональных сообществ людей нужны для того, чтобы в наше непростое перестроечное время каждому из нас стать сильнее, выверив выбранное направление и ощутив рядом с собой плечо единомышленников.

Об этом я думала, слушая в нарядном актовом зале Научного центра здоровья детей РАМН короткие, но емкие доклады-отчеты Александра Александровича Баранова, Леонида Михайловича Рошалы, Сергея Ивановича Колесникова и многих других выступавших. В своих докладах эти люди скромно умалчали о самом главном. О том, что в последние годы им пришлось выдержать настоящую битву, чтобы отстоять для российских детей педиатрию. В этот период случились и большие потери, от нас ушли в мир иной великие педиатры — Вячеслав Александрович Таболин и Игорь Михайлович Воронцов.

Но Праздники живут по своим законам, поэтому были поздравления, букеты ярких, благоухающих цветов и чудесные подарки. Замечательным подарком нашим детям стала презентация НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лече-

ния, созданного для того, чтобы реанимировать и поднять профилактическую педиатрию на новый, соответствующий современным требованиям уровень.

Приятным сюрпризом для всех участников стал поход на теплоходе по реке Москва и пикник на зеленой лужайке. Каждый участник праздника получил в подарок настоящую тельняшку и бескозырку с логотипами Союза педиатров России, благодаря которым группа резвящихся от души педиатров приобрела веселый бесшабашно-полосатый вид.

Однако педиатрия не отпускает надолго, поэтому по мобильным телефонам уже звучали уточнения о времени операции, обхода или консультации на завтра.

Спасибо за радость общения с друзьями и коллегами! Спасибо прекрасной команде сотрудников Научного центра здоровья детей РАМН за сердечный и безупречно организованный Праздник!

Главный специалист по питанию детей Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, профессор кафедры поликлинической педиатрии Санкт-Петербургской педиатрической медицинской академии
Е.М. Булатова

А.В. Караулов

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Комментарий к статье А.С. Колбина, А.В. Харчева «Применение иммуностимуляторов при острых инфекциях дыхательных путей у детей. Зарубежный опыт — взгляд с позиций доказательной медицины»

26



Ведущий рубрики:

Караулов Александр Викторович,
чл.-корр. РАМН,
заведующий кафедрой клинической
иммунологии и аллергологии
факультета послевузовского
профессионального образования
(врачей) Московской медицинской
академии им. И.М. Сеченова
Адрес: 119992, Москва,
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
тел. (495) 118-50-47

Необходимость проведения международных клинических исследований с использованием бактериальных лизатов с позиций доказательной медицины у детей при острых инфекциях дыхательных путей ставится достаточно давно, в частности, такая программа была нами предложена на международном совещании по использованию бактериальных лизатов (март 2005, Париж). Это заключение было сделано на основании детального анализа, проведенного группой независимых международных экспертов. Было также подчеркнуто, что бактериальные лизаты успешно применяются на протяжении более двух десятилетий у детей и взрослых для снижения частоты и тяжести острых инфекций дыхательных путей. Отмечена также крайне низкая частота нежелательных реакций при их достаточно длительном применении. В последние годы показаны также новые механизмы действия данной группы препаратов на систему врожденного иммунитета, реализуемые через Toll-like рецепторы клеток иммунной системы. В результате этих исследований становится понятным не только механизм действия бактериальных лизатов, но и расширяются показания их применения при респираторных инфекциях, в частности данная группа препаратов может быть использована для экстренной профилактики с целью защиты от неизвестных респираторных патогенов.

К сожалению, в данном обзоре не представлены данные по топическим бактериальным лизатам, в частности по ИРС19 — препарату, представляющему наибольший интерес с позиции безопасности и эффективности у детей. В одном исследовании, основываясь на результатах клинической оценки, было констатировано, что препарат ИРС19 можно эффективно применять у детей с системными аллергиями, сопровождающимися воспалительными состояниями верхних дыхательных путей. Наилучший терапевтический эффект был достигнут у больных, страдавших аллергическим ринитом. В другом двойном слепом рандомизированном исследовании препарата ИРС19, проведенного у 46 детей, страдающих рецидивирующими ринотрахеобронхитами, было показано, что у детей, принимавших ИРС19, случаи болезни были менее продолжительными и менее тяжелыми; применение антибиотикотерапии не было признано необходимым в большинстве случаев. В том, что касается бронхолегочных заболеваний, полученные результаты отвечают теоретическим ожиданиям, то есть повышается число инфекционных заболеваний при приеме плацебо после лечения ИРС19 (I группа) и, наоборот, наступает улучшение при приеме ИРС19 после того, как дети получили курс плацебо (II группа). В целом, эффективность ИРС19 была признана вполне удовлетворительной вследствие заметного сокращения числа заболеваний ЛОР-органов и бронхов. Врачи, не зная экспериментальной схемы и названий препаратов, признали ИРС19 в 6 раз более эффективным, чем плацебо. Таким образом, имеющиеся данные убедительно показывают целесообразность применения ИРС19 для лечения респираторных заболеваний у детей. Представленные данные убеждают в малой обоснованности использования иммуномодуляторов других групп. Справедливо подчеркивается необоснованность и отсутствие данных по применению интерферонов и индукторов интерферонов при острых респираторных инфекциях у детей в зарубежной практике, что, однако, не мешает зачастую бесконтрольно их использовать в нашей стране. То же касается декариса и тимических факторов, профилактическое применение которых у детей опасно вследствие возможного развития побочных реакций. Логичным продолжением данного обзора явился бы анализ отечественных работ с учетом большого разнообразия отечественных иммуномодуляторов.

А.С. Колбин, А.В. Харчев

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Применение иммуностимуляторов при острых инфекциях дыхательных путей у детей. Зарубежный опыт — взгляд с позиций доказательной медицины

Острые инфекции дыхательных путей — одна из основных причин заболеваемости у детей. В связи с этим одним из актуальных направлений в современной медицине считают профилактику данных заболеваний, в том числе, с использованием различных иммуностимуляторов. Однако использование этой группы препаратов крайне спорно и рассматривается многими врачами со скептицизмом. Целью проведенного исследования был анализ международных клинических исследований с иммуностимуляторами у детей с позиций доказательной медицины. В результате электронного поиска обнаружено 122 189 ссылок, из них 88 были идентифицированы как клинические исследования. В итоге анализу были подвергнуты 34 исследования, включавшие 3 727 детей и 1 мета-анализ. Из-за высокой распространенности методических недостатков при проведении клинических исследований расчет эффективности был проведен только на основании данных по бактериальным иммуностимуляторам. Было показано, что они сокращают общее количество инфекций дыхательных путей на 1,7 (95% доверительный интервал 1,54–1,86). Частота нежелательных явлений была низкая и не отличалась от групп плацебо. Авторы считают, что для окончательного выяснения эффективности и безопасности иммуностимуляторов для профилактики инфекций дыхательных путей у детей необходимо проведение отечественных рандомизированных плацебо-контролируемых многоцентровых клинических исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ИММУНОСТИМУЛЯТОРЫ, ОСТРЫЕ ИНФЕКЦИИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ, ДЕТИ.

Контактная информация:

Колбин Алексей Сергеевич,
доктор медицинских наук,
доцент кафедры аллергологии
и клинической фармакологии
факультета повышения квалификации
и последипломной подготовки
Санкт-Петербургской государственной
педиатрической медицинской академии
Адрес: 194100, Санкт-Петербург,
ул. Литовская, д. 2,
тел. 8901-320-26-97
Статья поступила 13.02.2007 г.,
принята к печати 11.06.2007 г.

По данным Всемирной организации здравоохранения, острые инфекции дыхательных путей (ОИДП) — основная причина заболеваемости и смертности у детей [1]. Так, в 20% ОИДП являются причиной всех медицинских консультаций и в 75% — назначений антибактериальных препаратов [1]. Обращает на себя внимание также то, что финансовые затраты на профилактику и лечение ОИДП существенные. Так, в США на «не связанные с гриппом» респираторные вирусные инфекции ежегодно тратят около 500 млн долларов, а экономические потери за период 2000–2002 гг. составили около 40 млрд долларов (прямые затраты — 17, косвенные — 22,5 млрд долларов) [2]. Факторами риска развития ОИДП у детей считают: посещение детских садов, контакт в семье со старшими братьями и сестрами, мужской пол, наличие курящих в доме и искусственное вскармливание на первом году жизни [3–8]. Большинст-

A.S. Kolbin, A.V. Kharchev

Saint Petersburg State Pediatric Medical Academy

**Application
of immunostimulants
to address the acute
respiratory infections
among children.
Foreign experience —
evidence based medicine
viewpoint**

ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS ARE ONE OF THE MAIN REASONS FOR THE MORBIDITY AMONG CHILDREN. IN THIS RESPECT, ONE OF THE URGENT TRENDS IN THE MODERN MEDICINE IS BELIEVED TO BE PROPHYLAXIS OF THESE DISEASES, INCLUDING IMMUNOSTIMULANT-AIDED PREVENTION. HOWEVER, USE OF THE MEDICATIONS FROM THIS GROUP IS HIGHLY DEBATABLE. LIKEWISE MANY DOCTORS SKEPTICALLY VIEW THEIR USE. THE OBJECTIVE OF THE CONDUCTED RESEARCH WAS TO ANALYZE THE INTERNATIONAL CLINICAL RESEARCH WITH IMMUNOSTIMULANTS AMONG CHILDREN FROM THE EVIDENCEBASED MEDICINE VIEWPOINT. AS A RESULT OF THE ELECTRONIC RESEARCH, THE AUTHORS HAVE FOUND OUT 122,189 LINKS, 88 OF WHICH WERE IDENTIFIED AS CLINICAL RESEARCH. AS A CONSEQUENCE, THE ANALYSIS INCORPORATED 34 RESEARCH WORKS, COMPRISING 3,727 CHILDREN AND 1 META-ANALYSIS. DUE TO THE HIGH PREVALENCE OF THE METHODIC DRAWBACKS DURING THE CLINICAL RESEARCH, THE EFFICIENCY CALCULATION WAS CONDUCTED ONLY ON THE BASIS OF THE DATA ON THE BACTERIAL IMMUNOSTIMULANTS. THE WORK SHOWED THAT THEY WOULD DECREASE THE GENERAL NUMBER OF THE RESPIRATORY INFECTIONS BY 1,7 (95% CONFIDENCE INTERVAL OF 1,54–1,86). THE FREQUENCY OF THE UNWANTED EFFECTS WAS PRETTY LOW AND NO DIFFERENT FROM PLACEBO GROUPS. THE AUTHORS BELIEVE THAT IT IS NECESSARY TO CONDUCT RUSSIAN RANDOMIZED PLACEBO-CONTROLLED MULTICENTERED CLINICAL RESEARCH AMONG CHILDREN TO FINALLY CLARIFY THE EFFICIENCY AND SAFETY OF IMMUNOSTIMULANTS FOR THE PREVENTION OF THE RESPIRATORY INFECTIONS.

KEY WORDS: IMMUNOSTIMULANTS, ACUTE RESPIRATORY TRACT INFECTIONS, CHILDREN.

во ОИДП вызвано вирусами [9]. При этом теоретически существуют сотни вирусов, которые могут вызвать этот тип инфекции. Однако для каждого возможного патогенного агента невозможно сделать вакцину. В связи с этим одним из направлений профилактики ОИДП считают использование группы лекарственных средств под названием иммуностимуляторы. Эти средства могли бы обеспечить альтернативу вакцинам для того, чтобы предотвратить развитие ОИДП [10]. Данная тактика широко распространена во многих странах мира, в том числе и в России. В то же время, использование иммуностимуляторов в настоящее время крайне спорно и рассматривается многими врачами со скептицизмом.

Целью настоящего исследования явился анализ международных клинических исследований с иммуностимуляторами у детей с позиций доказательной медицины.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализу были подвергнуты сообщения по клиническим исследованиям иммуностимуляторов у детей.

Источник информации. При исследовании использовали базы данных Cochrane Central Register of Controlled Trials (The Cochrane Library на 2007 г.), MEDLINE (январь 1966 — март 2007 гг.), EMBASE (январь 1966 — март 2007 гг.).

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ И ИСКЛЮЧЕНИЯ ИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ

Типы исследований. Были включены контролируемые рандомизированные и нерандомизированные клинические исследования только с группами плацебо. В анализ включали иммуностимуляторы, по происхождению классифицируемые как бактериальные средства (лизаты бактерий, бактериальных стенок или рибосом); иммунорегуляторные пептиды (средства, полученные из вилочковой железы или тимогены); вытяжки из растений; цитокины (интерфероны, индукторы интерферонов, интерлейкины). В анализ не включали клинические исследования, проведенные на территории бывшего СССР и России. Также не анализировали клинические исследования с витаминами и пищевыми добавками.

Для оценки надежности доказательств полученной информации использовались категории надежности, предложенные M. Eccles et al. (1998):

Ia — результаты мета-анализа рандомизированных контролируемых клинических исследований;

Ib — результаты одного рандомизированного контролируемого клинического исследования;

IIa — результаты одного не рандомизированного контролируемого клинического исследования;

III — результаты описательного клинического исследования типа сравнительного и описание отдельных клинических случаев;

IV — результаты отчета комитета экспертов или мнение известных специалистов [11].

Характеристика участников. Включали исследования, в которых возраст пациентов не превышал 18 лет с эпизодами ОИДП в анамнезе. Клинические исследования, проведенные у пациентов, имевших в анамнезе туберкулез, бронхиальную астму и любые другие аллергические болезни, а также хронические заболевания дыхательных путей не включались.

Критерии эффективности лечения. Под основной эффективностью понимали число острых ОИДП, которое развилось при использовании у детей иммуностимуляторов. При этом было выделено два статистических показателя эффективности: сокращение общего количества ОИДП и сокращение числа ОИДП в процентах. Оба показателя

рассчитывали с 95% доверительным интервалом. Второстепенная эффективность — частота и структура неблагоприятных явлений.

Определение ОИДП. Под острыми инфекциями дыхательных путей понимали следующие диагнозы: простуда, острый тонзиллит, острый фарингит, острый бронхит и острый средний отит.

При поиске информации использовали ключевые слова: *immunostimulants, immunomodulators, acute respiratory tract infections, children*.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При использовании ключевого слова *immunostimulants* электронный поиск произвел 122 189 ссылок, при комбинации *immunostimulants* и *acute respiratory tract infections* — 3 432, при комбинации *immunostimulants* и *acute respiratory tract infections* и *children* — 1 158. В результате, из полученных ссылок, 88 были идентифицированы как клинические исследования. Из них 54 были исключены, так в них не соответствовали критериям отбора. Был обнаружен 1 мета-анализ результатов контролируемых клинических исследований (категория надежности Ia) по данной проблеме [12].

В итоге в настоящий анализ были включены результаты 34 плацебо-контролируемых клинических исследований (категории надежности Ib и IIa), вовлекших 3 727 участников [13–41] (табл. 1).

Описание клинических исследований

Как видно из данных, представленных в табл. 1, первое клиническое исследование было проведено M. Van Eygen et al. в 1976 г. в Бельгии в осенне-зимний период [13]. В дальнейшем, было проведено еще 33 клинических исследования. Одно из последних было проведено H. Cohen et al. (2004) в Израиле [41]. Все исследования были двойные слепые плацебо-контролируемые. Однако, из 34 отобранных исследований только 10 (30%) были рандомизированными (категории надежности — Ib) [13, 14, 26, 34, 35, 37–41]. Возраст детей колебался от 8 мес до 12 лет. Иммуностимуляторы использовали в осенние и зимние сезоны с сентября по январь, в основном, в Западной Европе. Показанием к включению пациентов в исследование было наличие от 1 до 4 эпизодов ОИДП в анамнезе. В 34 включенных в анализ клинических исследованиях были использованы следующие иммуностимуляторы: в 24 — бактериальные иммуностимуляторы [16–21, 23–26, 28, 33, 34, 36–40]; в 5 — средства, получаемые из зобной железы крупного рогатого скота [22, 27, 30, 32]; в 3 — левамизол [13–15]; в 1 — травяные экстракты (эхиноцея) [41]; в 1 — разнородную группу иммуностимуляторов [31, 35]. В 18 клинических исследованиях продолжительность применения иммуностимуляторов была 6 мес, в 9 — 3 мес, в 4 — от 3 до 6 мес, в 3 — более 6 мес.

Клинических исследований, изучавших применение у детей цитокинов — интерферонов, индукторов интерферонов и интерлейкинов обнаружено не было.

Описание методологии клинических исследований, включенных в анализ

Были выделены общие недостатки проведения клинических исследований: высокая разнородность исследуемых групп; высокая разнородность анализируемых иммуностимуляторов; разная длительность назначения иммуностимуляторов; разнообразие географических мест проведения исследований; недостаточная рандомизация по полу и возрасту; зачастую были не идентифицированы возможные причины, в том числе и инфекционные, теку-

Таблица. 1. Клинические исследования иммуностимуляторов, проведенные у детей

Вид клинического исследования [ссылка]	Пациенты (n)	Возраст участников (от — до), лет	Показание к включению в исследование	Доза, средство / плацебо	Длительность назначения/ последующее наблюдение
Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое [13]	70	1,8–14,5	В анамнезе ОИДП** каждую зиму	Левомизол в дозе 1,25 мг/кг/ плацебо	2 раза в сут по 2 дня в нед — 6 мес
Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [14]	106	6 мес — 16	Текущая ОИДП	Левомизол 5 мг в 1 мл / плацебо	2 раза в сут в течение 2-х последовательных дней каждую неделю / данных по длительности нет
Нерандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [15]	22	1–16	Не менее 4 эпизодов ОИДП за последнюю зиму	Левомизол 25, 50 или 75 мг в зависимости от возраста / плацебо	Еженедельно в течение 4 мес
Нерандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [16]	20	1–16	В анамнезе частые ОИДП	ОМ85 3,5 мг / плацебо	1 раз в сут по 10 дней в 1 мес — 3 / 6 мес
Нерандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое [17]	164	1–19	В анамнезе частые ОИДП	ОМ85 3,5 мг/ плацебо	1 раз в сут по 10 дней в течение 1 мес на 3 / 6 мес
Нерандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое [18]	87	2–15	Минимум 5 эпизодов ОИДП и 5 курсов антибиотиков в течение года	D53* 3 таблетки / плацебо	В 1-й мес — 4 дня в нед на 3 нед, следующие 5 мес — 4 дня 1-й нед каждого месяца / Всего — 6 мес
Нерандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [19]	43	1–13	Ринофарингит в анамнезе, по крайней мере, с 3 эпизодами в год	RU41740 сначала 2, а затем 1 капсула по 1 мг / плацебо	1 раз в сут — 8 дней, затем перерыв 3 нед, затем 1 раз в сут — 8 дней в мес на 2 мес плюс дополнительно через 21 нед / Всего — 6 мес
Нерандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [20]	37	1–12	Текущий ринофарингит, по крайней мере, с 3 эпизодами в год	RU41740 сначала 2, а затем 1 капсула по 1 мг / плацебо	1 раз в сут — 8 дней, затем перерыв 3 нед, затем 1 раз в сут — 8 дней в мес на 2 мес, дополнительно опять через 21 нед / Всего — 6 мес
Нерандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [21]	94	8 мес — 12	Текущая ОИДП в течение зимних сезонов в год	ОМ85 3,5 мг / плацебо	1 раз в сут на 10 дней в течение 1 мес на 3 / 6 мес
Нерандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [22]	16	4–14	Не менее 6 ОИДП за последнюю зиму	3 мг/кг в сут thymomodulin / плацебо	Ежедневно на 3 мес
Нерандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [23]	69	1–12	Ринофарингит, в анамнезе, по крайней мере, с 3 эпизодами в год	RU41740 2 капсулы с 1 мг / плацебо	1 раз в сут — 8 дней, затем перерыв 3 нед, затем 1 раз в сут — 8 дней в мес на 2 мес плюс дополнительно через 21 нед / Всего — 6 мес
Нерандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [24]	87	Младше 5 лет	По крайней мере 3 эпизода ОИДП в год	3 таблетками в сут D53* / плацебо	4 раза в нед на 3 нед в течение 1 мес, следующие 5 мес 1 нед в 1 мес на 4 дня
Нерандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [25]	87	Нет данных	Нет данных	D53* / плацебо	В течение 6 мес
Нерандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [25]	30	Нет данных	Нет данных	D53* / плацебо	В течение 4 мес

Таблица. 1. Продолжение

Вид клинического исследования [ссылка]	Пациенты (n)	Возраст участников (от — до), лет	Показание к включению в исследование	Доза, средство / плацебо	Длительность назначения/ последующее наблюдение
Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [26]	51	4–12	Хронический синусит	3,5 мг OM85 / плацебо	1 раз в сут на 30 дней, после 1 мес 1 капсула 1 раз в течение 10 дней в мес или в течение 3 / 6 мес
Нерандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [27]	40	В среднем 4,7	Не менее 6 эпизодов ОИДП в течение 1 года	60 мг thymomodulin / плацебо	2 раза в сут на 3 мес
Нерандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [25]	40	Нет данных	Нет данных	D53* / плацебо	В течение 3 мес
Нерандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [25]	33	Нет данных	Нет данных	D53* / плацебо	В течение 3 мес
Нерандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [25]	25	Нет данных	Нет данных	D53* / плацебо	В течение 3 мес
Нерандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое [28]	144	В среднем 3,8	Частые ОИДП в анамнезе	D53* / плацебо	В течение 3 мес
Нерандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [29]	64	В среднем 2,9	В анамнезе не менее 5 эпизодов ОИДП в течение года или 3 ОИДП в течение прошлых 3 мес	3 таблетки D53* / плацебо	1 раз в сут 4 дня в нед на первые 3 нед, затем 4 последовательных дня в мес в течение следующих 5 мес
Нерандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [25]	314	Нет данных	Нет данных	D53* / плацебо	В течение 6 мес
Нерандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое [30]	235	3–14	В анамнезе текущий тонзиллит, по крайней мере, и с 8 эпизодами за прошлые 2 года	400 мг pidotimod / плацебо	2 раза в сут на 15 дней, затем 1 раз в сут на 45 / 90 дней
Нерандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое [31]	671	3–14	Не менее 6 эпизодов ОИДП и не менее 3 курсов антибиотиков в анамнезе	400 мг pidotimod / плацебо	Ежедневно в течение 60 / 150 дней
Нерандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое [32]	72	3–12	Бронхит с 6 эпизодами в год и с 3 антибиотическими курсами	3 мг/кг thymomodulin / плацебо	1 раз в сут на 3 мес
Нерандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое [33]	156	3–12	По крайней мере, с 3 ОИДП в год	3 таблетки по 0,25 мг D53* / плацебо	4 дня в 1 нед в течение 3 нед, следующие 5 мес 1 цикл недели в 1 мес
Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [34]	56	1,5–9	Эпизод синусита не менее чем за последние 60 дней (но не более чем 90 дней)	3,5 мг OM85 / плацебо	1 раз в сут на 10 дней на 1 мес в течение 3 / 6 мес
Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [35]	84	4–8	5 ОИДП в течение прошлых осенне-зимних сезонов	50 мг/кг на 4–6 доз Isoprinosine / плацебо	50 мг/кг в сут, разделенный на 4–6 доз сроком на 6 нед, затем 50 мг/кг в сут 2 раза в нед на 6 нед

Таблица 1. Продолжение

Вид клинического исследования [ссылка]	Пациенты (n)	Возраст участников (от — до), лет	Показание к включению в исследование	Доза, средство / плацебо	Длительность назначения/ последующее наблюдение
Нерандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [36]	86	1–6	В анамнезе не менее 6 эпизодов ОИДП	1 мг RU41740 / плацебо	1 раз в сут на 8 дней в течение 1 мес на 3 / 15 мес
Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [37]	200	6–13	Более 3 ОИДП в течение зимних сезонов	3,5 мг OM85 / плацебо	1 раз в сут в течение 10 дней в мес или в течение 3 / 6 мес
Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое [38]	252	2–18	Не менее 3 ОИДП в год	1 мг RU41740 / плацебо	1 раз на 8 последовательных дней в мес на 3 последовательных мес 12 мес
Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [39]	54	1–12	Не менее 3 ОИДП за последние 6 мес	3,5 мг OM85 / плацебо	1 раз в сут на 10 дней на 1 мес в течение 3 мес, повторение спустя 6 мес после начала / 12 мес
Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [40]	54	3–6	Не менее 3 ОИДП за последние 6 мес	3,5 мг OM 85 / плацебо	1 раз в сут на 10 дней на 1 мес в течение 3 / 6 мес
Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое [41]	328	1–5	Нет данных	5 мл <i>Echinacea purpurea</i> , прополис и витамин С / плацебо	Ежедневно по 2 раза в сут в течение 12 нед

Примечание:

* — Рибомунил; ** — острая инфекция дыхательных путей.

щей ОИДП; не было данных о клиническом течении ОИДП; не было данных о нежелательных явлениях; включение в исследование гетерогенных групп детей, в том числе детей первого года жизни, раннего возраста, школьников, подростков, не рассматривая сферу действия ОИДП в каждой группе; много неуправляемых вмешивающихся факторов (возрастные группы, сопутствующая бронхиальная астма или аллергия, число родных братьев, курильщиков дома, масса тела при рождении, время года при проведении исследования).

Клиническая эффективность препаратов, включенных в анализ

В связи с вышеизложенным для расчета эффективности использования иммуностимуляторов был проведен анализ клинических исследований только по бактериальным иммуностимуляторам. Общее число исследований, посвященных изучению эффективности бактериальных иммуностимуляторов — 24, количество участников — 2 247 детей [16–21, 23–26, 28, 29, 33, 34, 36–40].

Таблица 2. Международные и торговые названия иммуностимуляторов, применяемых для профилактики острых инфекций дыхательных путей

Международное название	Торговое название при исследовании	Активный ингредиент	Торговое название при регистрации в России
Pidotimod	Adimod	Pidotimod	Не зарегистрирован
RU41740	Biostim	Гликопротеин мембраны <i>K. pneumoniae</i>	Не зарегистрирован
OM-85 или OM-85 BV	Broncho-vaxom, Broncho-munal, Ommunal	Лиофилизированный лизат бактерий	Бронхо-мунал
Левамизол	Decaris	Левамизол	Декарис
<i>Echinacea purpurea</i>	Echinacea	Экстракт <i>Echinacea purpurea</i> , прополис, витамин С	Не зарегистрирован
Thymomodulin	Leucotrofina, Leucogen	Экстракт тимуса крупного рогатого скота	Не зарегистрирован
Isoprinosine	Prasosine	Isoprinosine	Изопринозин
D53	Ribovac, Ribomunyl, Immucithal	Рибосомы <i>K. pneumoniae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>H. influenzae</i> , протеогликаны <i>K. pneumoniae</i>	Рибомунил

Таблица 3. Показатель сокращения общего количества острых инфекций дыхательных путей при применении бактериальных иммуностимуляторов у детей

[ссылка]	Доза, иммуностимулятор / плацебо	Количество пациентов, иммуностимулятор / плацебо	Сокращение общего количества острых инфекций дыхательных путей	
			иммуностимулятор	плацебо
[16]	3,5 мг OM85 / плацебо	11 / 9	$2,0 \pm 2,05$	$5,55 \pm 5,36$
[17]	3,5 мг OM85/плацебо	87 / 77	$3,75 \pm 3,42$	$5,04 \pm 4,04$
[18]	3 таблетки D53*/плацебо	47 / 40	$4,04 \pm 4,2$	$5,38 \pm 3,7$
[19]	1 мг RU41740 / плацебо	21 / 22	$1,57 \pm 1,60$	$2,41 \pm 2,59$
[20]	1 мг RU41740 / плацебо	17 / 20	$1,11 \pm 1,16$	$1,88 \pm 1,43$
[21]	3,5 мг M85/плацебо	45 / 49	$2,89 \pm 1,77$	$2,98 \pm 1,56$
[23]	1 мг RU41740 / плацебо	35 / 34	$1,11 \pm 1,16$	$1,88 \pm 1,43$
[24]	D53*/плацебо	45 / 42	$3,24 \pm 2,1$	$4,9 \pm 4,3$
[25]	D53* / плацебо	45 / 42	$0,95 \pm 0,5$	$0,95 \pm 0,5$
[25]	D53* / плацебо	15 / 15	$1,2 \pm 0,86$	$3,73 \pm 2,05$
Zagar [26]	3,5 мг OM85 / плацебо	28 / 22	$0,38 \pm 0,26$	$1,09 \pm 0,65$
[25J]	D53* / плацебо	20 / 20	$3,0 \pm 1,0$	$6,2 \pm 1,4$
[25]	D53* / плацебо	16 / 17	$0,36 \pm 0,5$	$0,92 \pm 0,8$
[25]	D53* / плацебо	13 / 12	$1,31 \pm 0,2$	$3,25 \pm 0,6$
[28]	D53* / плацебо	75 / 69	$0,73 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,2$
[29]	D53* / плацебо	32 / 32	$3,39 \pm 0,38$	$5,56 \pm 0,39$
[25]	D53* / плацебо	153 / 161	$1,13 \pm 1,2$	$1,32 \pm 1,4$
Huls [33]	0,25 мг D53* / плацебо	78 / 78	$1,7 \pm 0,16$	$2,5 \pm 0,2$
[34]	3,5 мг OM85 / плацебо	26 / 30	$1,56 \pm 1,55$	$2,22 \pm 2,37$
[36]	1 мг RU41740/плацебо	42 / 44	$2,8 \pm 1,3$	$8,4 \pm 1,9$
[37]	3,5 мг OM85 / плацебо	100 / 100	$1,43 \pm 0,94$	$2,99 \pm 0,81$
[38]	1 мг RU41740 / плацебо	нет данных	$8,0 \pm 3,4$	$7,2 \pm 3,2$
[39]	3,5 мг OM85 / плацебо	26 / 28	$5,04 \pm 1,99$	$8,0 \pm 2,55$
[40]	3,5 мг OM 85 / плацебо	20 / 20	$2,8 \pm 1,4$	$5,2 \pm 1,5$

Примечание:

* — Рибомунил.

В результате, медиана сокращения общего количества ОИДП 1,7 (95% доверительный интервал 1,54–1,86).

Неблагоприятные явления, зарегистрированные во включенных в анализ клинических исследований

В 14 клинических исследованиях были выявлены нежелательные явления применения иммуностимуляторов. Наиболее частыми были осложнения со стороны кожи (сыпь, зуд) и желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, дискомфорт и диарея) [14, 17–19, 21, 23, 29–31, 33, 35, 39–41]. Не было статистически значимых различий в группах пациентов, получивших плацебо.

Известно, что ОИДП — основная причина заболеваемости и смертности у детей. Так, в 2000 г. во всем мире 1,9 млн детей умерли от ОИДП и их осложнений [42].

Основными этиологическими агентами ОИДП являются вирусы — респираторный синтициальный вирус, риновирус, вирус парагриппа и аденовирус [9]. В 4,5 — 40% случаев ОИДП может быть вызвана бактериальными агентами [5]. В то же время, до 50% детей, госпитализированных с доказанной бактериальной этиологией ОИДП также имеют свидетельство сопутствующей или недавно перенесенной вирусной инфекции [43]. Так, считают, что повреждение эпителия дыхательных путей,

вызванное вирусами, повышает риск развития бактериальной инфекции [44].

К мерам снижения смертности и заболеваемости, связанным с ОИДП, относят вовремя проведенную профилактику [1, 45]. К профилактическим мероприятиям относят: общие методы гигиены у детей, посещающих детские сады; назначение витаминов А и С плохо питающимся детям; носовые ингаляции иммуноглобулинов [46–49]. Одним из направлений профилактики является использование иммуностимуляторов. В то же время, механизм действия подавляющего большинства известных иммуностимуляторов полностью не изучен. В настоящее время хорошо известен механизм действия иммуностимуляторов бактериального происхождения. Считают, что эти средства стимулируют и активизируют иммунные клетки макроорганизма (прежде всего Т лимфоциты), используя рецепторы, расположенные на поверхности иммунных клеток, которые опознают в организме бактерии. К примеру, зарегистрированный на территории России препарат Рибомунил (Пьер Фабр, Франция), состоит из рибосомных фракций бактерий. Рибомунил стимулирует производство определенных гуморальных и секреторных антител против четырех штаммов бактерий, включенных в состав. Имеются данные, что препарат также стимулирует неспецифическое звено иммуни-

тета. Не обладая селективным механизмом действия, большинство иммуностимуляторов такого класса по видимому вызывают «адыювантный» эффект, оптимизируя презентацию антигена, что исторически известно в отношении аутогемотерапии. Таким образом, данное средство активируют оба вида иммунитета — врожденный и приобретенный [50]. В таком случае становится объяснимой разнонаправленность результатов клинических исследований, проводимых в разных возрастных группах и в различных эпидемиологических условиях. Возможность индукции иммунного ответа у детей зависит не только от типа иммуностимуляторов, но и от степени зрелости системы иммунного гомеостаза. Это представляется существенным для проведения последующих клинических исследований.

В ходе проведенного анализа литературы было обнаружено 34 клинических исследования, включавших 3 727 детей. В основном, эти исследования относили к высоким категориям доказательств: 1 исследование было Ia; 10 — Ib; 24 — IIa. Однако, из-за высокой распространенности методических недостатков при проведении КИ, расчет эффективности был проведен только на основании данных по бактериальным иммуностимуляторам. Было показано, что данные средства уменьшают частоту ОИДП. Так, по данным мета-анализа, проведенного B. Del-Rio-Navarro et al. (2006), сокращение числа ОИДП при приеме бактериальных иммуностимуляторов в процентах — 38,06% (95% доверительный интервал 29,99–46,14%) [40]. Однако, из-за невысокого

качества включенных в анализ клинических исследований это может быть выше истинного эффекта. Настораживает так же тот факт, что в большинстве клинических исследований сообщено о низкой частоте нежелательных явлений. Обращает на себя внимание и то, что по данным ВОЗ, иммуностимуляторы, относящиеся к тимическим факторам, такие как естественные (получаемых из зобной железы крупного рогатого скота) и синтетические (тимогены) запрещены к продаже в большинстве стран мира, из-за возможного риска развития губчатой энцефалопатии крупного рогатого скота (болезнь Крейтцфельда–Якоба или коровье бешенство) [51]. Использование левамизола ограничено из-за риска возникновения у пациентов агранулоцитоза [52].

Крайне интересным видится тот факт, что в большинстве стран мира не проводят КИ, а потому и не внедряют в клиническую практику для профилактики ОИДП такие иммуностимуляторы, как цитокины — интерфероны, индукторы интерферонов и интерлейкины. В то же время подобная практика широко развита в России, что вызывает большое количество вопросов.

Таким образом, учитывая полученные данные, использование иммуностимуляторов для предотвращения ОИДП, должно быть строго ограничено детьми из доказанных групп чрезвычайно высокого риска развития ОИДП. Средства выбора могут быть бактериальные иммуностимуляторы. Несмотря на не столь высокую эффективность, следует отметить их высокую степень безопасности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. WHO. Acute respiratory infections: the forgotten pandemic. Bulletin of the World Health Organization. — 1998. — V. 76, № 1. — P. 101–103.
2. Fendrick A., Monto A., Nightengale B. et al. The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. Archives of Internal Medicine. — 2003. — V. 163. — P. 487–494.
3. Schwartz B., Giebink G., Henderson F. et al. Respiratory infections in day care. Pediatrics. — 1994. — V. 94. — P. 1018–1020.
4. Bell D., Gleiber D., Mercer A. et al. Illness associated with child day care: A study of incidence and cost. Am. J. Public Health. — 1989. — V. 79, № 4. — P. 479–484.
5. Selwyn B. The epidemiology of acute respiratory tract infection in young children: Comparison of findings from several developing countries. Reviews of Infectious Disease. — 1990. — V. 12. — P. 870–888.
6. Monto A. Epidemiology of viral respiratory infections. American Journal of Medicine. — 2002. — V. 112. — P. 4–12.
7. Jin C., MacKay-Rossignol A. Effects of passive smoking on respiratory illness from birth to age eighteen months, in Shanghai, People's Republic of China. Journal of Pediatrics. — 1993. — V. 123, № 4. — P. 553–558.
8. Wright A., Holberg C., Martinez F. et al. Breast feeding and lower respiratory tract illness in the first year of life. BMJ. — 1989. — V. 299, № 6705. — P. 946–949.
9. Committee on Infectious Diseases American Academy of Pediatrics. Red Book: 2006 Report. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics. — 2006.
10. Collet J. Immunomodulators and primary prevention of respiratory infections: methodological considerations. Developments in Biological Standardization. — 1992. — V. 77. — P. 159–165.
11. Eccles M., Freemantle N., Mason J. North of England evidence based guidelines developing project: methods of developing guidelines for efficient drug use in primary care. BMJ. — 1998. — V. 316, № 7139. — P. 1232–1235.
12. Del-Rio-Navarro B., Espinosa Rosales F., Flenady V. et al. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. Cochrane Database Syst Rev. — 2006. — V. 18, № 4. — CD004974.
13. Van Eygen M., Znamensky P., Heck E. et al. Levamisole in prevention of recurrent upper-respiratory-tract infections in children. Lancet. — 1976. — V. 1, № 7956. — P. 382–385.
14. Van Eygen M., Dils F., Gillerot J. et al. A double-blind pediatric evaluation of levamisole in the prevention of recurrent upper respiratory tract infections. European Journal of Pediatrics. — 1979. — V. 131, № 3. — P. 147–153.
15. De Loore F., Heck E., Van Eygen M. et al. Levamisole (R 12564) in the prevention of recurrent upper respiratory tract infections in children:

- a double-blind, placebo-controlled study. Current Medical Research and Opinion. — 1979. — V. 6, № 2. — P. 142–147.
16. Maestroni G., Losa G. Clinical and immunobiological effects of an orally administered bacterial extract. International Journal of Immunopharmacology. — 1984. — V. 6, № 2. — P. 111–117.
17. Ahrens J. Multicentre double-blind clinical trial with Broncho-Vaxom in children. Therapiewoche. — 1984. — V. 34. — P. 3469–3475.
18. Lacomme Y., Narcy P. Prevention of the repeating episodes of ENT superinfection by ribosomal immunotherapy in the child. Clinical results of a multicenter study. Immunologie Medicale. — 1985. — V. 11. — P. 73–75.
19. Paupe J., Paupe G. Biostim prevention of recurrent respiratory infections in children. A double-blind versus placebo study. Annales de Pediatrie. — 1986. — V. 33, № 9. — P. 843–845.
20. Piquet J., Piedro P. Bisotim investigation in the treatment of recurrent ENT infections in children. Les Cahiers d'ORL. — 1986. — V. 21. — P. 725–730.
21. Schaad U., Farine J., Fux T. Prospective placebo-controlled double-blind study using a bacterial lysate in infections of the respiratory tract and ENT region in children. Helvetica Paediatrica Acta. — 1986. — V. 41, № 1–2. — P. 7–17.
22. Flocchi A., Borella E., Riva E. et al. A double-blind clinical trial for the evaluation of the therapeutical effectiveness of a calf thymus derivative (thymomodulin) in children with recurrent respiratory infections. Thymus. — 1986. — V. 8, № 6. — P. 331–339.
23. Pech A., Zanaret M. Double blind trial of Biostim versus placebo in children repeating rhinopharyngitis. Les Cahiers d'ORL. — 1987. — V. 22. — P. 217–220.
24. Haguernauer J. Prevention of the ENT repeating infectious episodes by D53 tablets in children of less than 5 years. Immunologie Medicale. — 1987. — V. 18. — P. 36–39.
25. Bellanti J., Olivieri D., Serrano E. Ribosomal immunostimulation: assessment of studies evaluating its clinical relevance in the prevention of upper and lower respiratory tract infections in children and adults. BioDrugs: Clinical Immunotherapeutics, Biopharmaceuticals and Gene Therapy. — 2003. — V. 17. — P. 355–367.
26. Zagar S., Lofler-Badzek D. Broncho-Vaxom in children with rhinosinusitis: a double-blind clinical trial. Journal for Oto-Rhino-Laryngology and its Related Specialties. — 1988. — V. 50, № 6. — P. 397–404.
27. Clerici-Schoeller M., Careddu P., Sandri M. et al. Recurrent respiratory infections in children: Prevention of acute Episodes by oral administration of thymomodulin. Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental. — 1988. — V. 44, № 4. — P. 503–509.
28. Garabedian E., Dubreuil C., Triglia J. Effectiveness and tolerance of Ribomunyl tablets in preventing middle ear infections in children affected by S.O.M. International Congress on Prevention of Infection, Nice, France. — 1990.

29. Vautel J., Cauquil J., Perruchet A. et al. Prevention of recurrent ear, nose, and throat infections in young children with Ribomunyl, double-blind, placebo-controlled study. *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental*. — 1993. — V. 53, № 6. — P. 722–729.
30. Motta G., De Campora E., De Vita C. et al. Immunoactivity of pidotimod against episodes of recurrent tonsillitis in childhood. *Arzneimittelforschung*. — 1994. — V. 44 (Suppl. 12A). — P. 1521–1524.
31. Careddu P. Role of immunoactivation with pidotimod in recurrent respiratory infections in childhood. *Arzneimittelforschung*. — 1994. — V. 44. — P. 1506–1511.
32. Karam-Bechara J., Rodriguez-Suarez R., Fuare-Fontela A. et al. Thymomodulin in the prevention of recurrent infectious episodes of chronic bronchitis in pediatric patients. Double blind trial *Investigacion Medica Internacional*. — 1995. — V. 22, № 43. — P. 43–51.
33. Huls P., Welbers P., Lindemann H. Immunotherapy of children with the help of a multibacterial ribosomal preparation. *Der Kinderarzt*. — 1995. — V. 26, № 8. — P. 1018–1024.
34. Gomez Barreto D., De la Torre C., Alvarez A. et al. Safety and efficacy of OM-85-BV plus amoxicillin/clavulanate in the treatment of subacute sinusitis and the prevention of recurrent infections in children. *Allergologia et Immunopathologia*. — 1998. — V. 26, № 1. — P. 17–22.
35. Litzman J., Lokaj J., Krejci M. et al. Isoprinoline does not protect against frequent respiratory tract infections in childhood. *European Journal of Pediatrics*. — 1999. — V. 158, № 1. — P. 32–37.
36. Arroyave C. Klebsiella pneumoniae glycoproteins as adjuvants in the prevention of recurrent respiratory infections in children 1 to 6 years of age. *Revista Alergia Mexico*. — 1999. — V. 46, № 3. — P. 66–71.
37. Jara-Perez J., Berber A. Primary prevention of acute respiratory tract infections in children using a bacterial immunostimulant: a double-masked, placebo-controlled clinical trial. *Clinical Therapeutics*. — 2000. — V. 22, № 6. — P. 748–759.
38. Saracho-Weber F., Vazquez-Ramos V., Ayala-Barajas C. *Alergia Asma e Immunologia Pediatrica* 2001. — V. 10, № 2. — P. 33–39.
39. Gutierrez-Tarango M., Berber A. Safety and Efficacy of two courses of OM-85 BV in the prevention of Respiratory Tract Infections in children during 12 months. *Chest*. — 2001. — V. 119, № 6. — P. 1742–1748.
40. Del Rio Navarro B., Luis Sienra Monge J., Berber A. et al. Use of OM-85 BV in children suffering from recurrent respiratory tract infections and subnormal IgG subclass levels. *Allergologia et Immunopathologia*. — 2003. — V. 31. — P. 7–13.
41. Cohen H., Varsano I., Kahan E. et al. Effectiveness of an herbal preparation containing echinacea, propolis, and vitamin C in preventing respiratory tract infections in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. — 2004. — V. 158, № 3. — P. 217–221.
42. Williams B., Gouws E., Boschi-Pinto C. et al. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. *Lancet Infectious Diseases*. — 2002. — V. 2. — P. 25–32.
43. Campbell H. Acute respiratory infection: a global challenges. *Archives of Diseases in Childhood*. — 1995. — V. 73, № 4. — P. 281–286.
44. Hamant J., Kimpen J., Fleer A. et al. Respiratory viral infection predisposing for bacterial disease: a concise review. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*. — 1999. — V. 26, № 3–4. — P. 189–195.
45. Heikkinen T., Thint M., Chonmaitree T. Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media. *New England Journal of Medicine*. — 1999. — V. 340, № 4. — P. 260–264.
46. Barreto M., Santos L., O Assis A. et al. Effect of vitamin A supplementation on diarrhoea and acute lower-respiratory-tract infections in young children in Brazil. *Lancet*. — 1994. — V. 344, № 8917. — P. 228–231.
47. Hemila H. Vitamin C intake and susceptibility to the common cold. *British Journal of Nutrition*. — 1997. — V. 77, № 1. — P. 59–72.
48. Nydahl-Persson K., Petterson A., Fasth A. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial of i.v. immunoglobulin and trimethoprim-sulfamethoxazole in children with recurrent respiratory tract infections. *Acta Paediatrica*. — 1995. — V. 84, № 9. — P. 1007–1009.
49. Heikkinen T., Ruohola A., Ruuskanen O. et al. Intranasally administered immunoglobulin for the prevention of rhinitis in children. *Pediatric Infectious Diseases Journal*. — 1998. — V. 17, № 5. — P. 367–372.
50. Bousquet J., Fiocchi A. Prevention of recurrent respiratory tract infections in children using a ribosomal immunotherapeutic agent: a clinical review. *Paediatr Drugs*. — 2006. — V. 8, № 4. — P. 235–243.
51. World Health Organization. Fact Sheet 113. Bovine spongiform encephalopathy. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs113/en/print.html> (accessed July 20, 2005). — 2005.
52. Symoens J., Veys E., Mielants M. et al. Adverse reactions to levamisole. *Cancer Treatment Reports*. — 1978. — V. 62, № 11. — P. 1721–1730.

Информация для педиатров



Консультативно-диагностический центр (КДЦ) для детей и подростков Научного центра здоровья детей РАМН оказывает полный спектр консультативных и лабораторно-инструментальных медицинских услуг для жителей Москвы, Московской области, России, стран ближнего и дальнего зарубежья.

Обследование и лечение детей и подростков в КДЦ осуществляют врачи 28 специальностей (аллергологи-иммунологи, дерматологи, неонатологи, гастроэнтерологи, кардиологи, ревматологи, нефрологи, урологи, гинекологи, психоневрологи, ЛОР-врачи, хирурги, стоматологи и др.).

В КДЦ проводится широкий спектр функциональных методов обследования у детей с рождения до 18 лет. Отделение инструментальных и лабораторных методов исследований располагает новейшей аппаратурой для проведения магнитно-резонансной

томографии (МРТ), денситометрии, ультразвуковых исследований всех видов, электроэнцефалографии (в том числе с длительным видеонаблюдением), суточного мониторинга артериального давления, определения функции внешнего дыхания и др.

На базе Консультативно-диагностического центра успешно функционирует отделение стационарозамещающих технологий, в составе которого открыт Центр семейной вакцинопрофилактики.

Отделение стационарозамещающих технологий (ОСЗТ) — уникальное многопрофильное отделение дневного пребывания пациентов. Именно здесь дети с различными социально-значимыми болезнями могут получить высококвалифицированную консультативную и лечебную помощь и в сжатые сроки пройти полное общеклиническое и специализированное обследование, не разлучаясь с родителями и не нарушая повседневного графика своей жизни. А родителям детей без выраженных отклонений в состоянии здоровья, особенно младшего возраста, помогут правильно подобрать питание, составить индивидуальные программы наблюдения специалистов, проведения вакцинаций, психологического тренинга. Индивидуально подобранная терапия, возможность регулярного наблюдения специалистами отделения, образовательные программы для родителей, — все это является залогом успешного лечения детей и подростков, обеспечения им и их семьям высокого качества жизни.

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел: регистратура — (495) 967-14-20, 134-03-64, 798-26-51,
кабинет МРТ — (495) 134-10-65,
ОСЗТ — (495) 134-03-92,
Центр вакцинопрофилактики — (495) 134-20-92
Интернет-сайт: www.kdcenter.ru, www.nczd.ru.

О.Н. Брянцева, Е.Е. Тихомиров, Н.В. Журкова, Н.И. Вознесенская, Г.М. Баязутдинова,
Н.С. Аверьянова, И.И. Балаболкин, В.Г. Пинелис

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Полиморфизм гена β_2 -адренергического рецептора и эффективность бронхолитической терапии у детей с бронхиальной астмой

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА НА β_2 -АДРЕНОМИМЕТИКИ МОЖЕТ БЫТЬ ОБУСЛОВЛЕНА ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНА β_2 -АДРЕНЕРГИЧЕСКОГО РЕЦЕПТОРА ($ADRB_2$). ЦЕЛЬ НАШЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЗАКЛЮЧАЛАСЬ В ОЦЕНКЕ ЗНАЧИМОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА $ADRB_2$ В 16-Й АМИНОКИСЛОТНОЙ ПОЗИЦИИ В ЭФФЕКТИВНОСТИ БРОНХОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ β_2 -АДРЕНОМИМЕТИКАМИ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ. МЫ ОПРЕДЕЛИЛИ ТИП ГЕНА $ADRB_2$ У 208 ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ С ПОМОЩЬЮ ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ НА ДВЕ ГРУППЫ БЫЛО ПРОВЕДЕНО В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ β_2 -АДРЕНОМИМЕТИКАМИ КОРОТКОГО ДЕЙСТВИЯ В ПЕРИОД ОБОСТРЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ. 171 РЕБЕНОК ПОЛУЧАЛ ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ. ВЫЯВЛЕНЫ СТАТИСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ РАЗЛИЧИЯ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ГЕНОТИПОВ. ГОМОЗИГОТНЫЙ АЛЛЕЛЬ GLY/GLY16 В ГРУППЕ С НЕДОСТАТОЧНЫМ ОТВЕТОМ НА β_2 -АДРЕНОМИМЕТИКИ ВЫЯВЛЯЛИ В 2 РАЗА ЧАЩЕ, ЧЕМ В ГРУППЕ С ХОРОШИМ ОТВЕТОМ (66 ПРОТИВ 38%, $P < 0,001$), ТОГДА КАК В РАСПРЕДЕЛЕНИИ ГЕТЕРОЗИГОТНОГО АЛЛЕЛЯ ВЫЯВЛЕНА ОБРАТНАЯ ЗАКОНОМЕРНОСТЬ (55 ПРОТИВ 28%, $P < 0,001$). В РАСПРЕДЕЛЕНИИ ГЕНОТИПА ARG/ARG16 В ОБЕИХ ГРУППАХ СУЩЕСТВЕННЫХ РАЗЛИЧИЙ НЕ ВЫЯВЛЕНО (ПО 6% В КАЖДОЙ ГРУППЕ). В ПОДГРУППАХ ДЕТЕЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ ВЫСОКИЕ ДОЗЫ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ, ПРОСЛЕЖИВАЛАСЬ ТЕНДЕНЦИЯ К ПРЕВАЛИРОВАНИЮ ГОМОЗИГОТНОГО АЛЛЕЛЯ GLY/GLY16. ВЫВОДЫ: ВЫЯВЛЕНА АССОЦИАЦИЯ ГЕНОТИПА GLY/GLY16 ГЕНА β_2 -АДРЕНЕРГИЧЕСКОГО РЕЦЕПТОРА С НЕДОСТАТОЧНЫМ ЭФФЕКТОМ БРОНХОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ β_2 -АДРЕНОМИМЕТИКАМИ КОРОТКОГО ДЕЙСТВИЯ; УСТАНОВЛЕНО УЧАСТИЕ АЛЛЕЛЯ GLY16 В ФОРМИРОВАНИИ ФЕНОТИПА С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ТОЛЕРАНТНОСТЬЮ К ТЕРАПИИ КАК β_2 -АДРЕНОМИМЕТИКАМИ, ТАК И ИНГАЛЯЦИОННЫМИ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, β_2 -АДРЕНЕРГИЧЕСКИЙ РЕЦЕПТОР, ДЕТИ, ЛЕЧЕНИЕ.

Контактная информация:

Брянцева Ольга Николаевна,
аспирант аллергологического отделения
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 134-14-77
Статья поступила 20.10.2006 г.,
принята к печати 14.06.2007 г.

В настоящее время для лечения больных бронхиальной астмой применяют широкий спектр лекарственных препаратов. Исходя из клинических проявлений и патогенетической основы заболевания, все лечебные средства, применяемые при астме, условно могут быть разделены на две основные группы: противовоспалительные препараты и симптоматические средства. Препараты первой группы используют для базисной терапии, то есть для устранения аллергического воспаления слизистой оболочки бронхов и уменьшения их гиперреактивности. Симптоматические средства применяют для купирования

O.N. Briantseva, Ye.Ye. Tikhomirov, N.V. Zhurkova,
N.I. Voznessenskaya, G.M. Bayazutdinova,
N.S. Averianova, I.I. Balabolkin, V.G. Pinelis

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

Polymorphism of the gene of β_2 -adrenergic receptor and efficiency of the broncholytic therapy among children with bronchial asthma

THE VARIABILITY OF THE PHARMACOLOGICAL RESPONSE TO β_2 -AGONISTS AGONISTS MAY BE DUE TO THE POLYMORPHISM OF THE GENE OF β_2 -ADRENERGIC RECEPTOR ($ADRB_2$). THE OBJECTIVE OF OUR RESEARCH WAS TO EVALUATE THE SIGNIFICANCE OF $ADRB_2$ GENE POLYMORPHISM IN THE 16TH AMINOACID POSITION IN THE EFFICIENCY OF BRONCHOLYTIC THERAPY BY β_2 -AGONISTS AGONISTS AMONG CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA. WE DEFINED THE TYPE OF $ADRB_2$ GENE AMONG 208 CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA OF VARIOUS SEVERITY BY MEANS OF POLYMERASE CHAIN REACTION. THE DISTRIBUTION OF THE PATIENTS INTO TWO GROUPS WAS CARRIED OUT SUBJECT TO THE EFFICIENCY OF THE β_2 -AGONISTS AGONIST-BASED SHORT-TERM THERAPY DURING THE EXACERBATION OF BRONCHIAL ASTHMA. 171 CHILDREN RECEIVED THE INHALED GLUCOCORTICOID. THE RESEARCHERS SINGLED OUT STATISTICALLY SIGNIFICANT DIFFERENCES OF THE GENOTYPE DISTRIBUTION. THE GLY/GLY16 HOMOZYGOUS ALLELE WAS DISCOVERED TWICE AS OFTEN IN THE GROUP WITH AN INSUFFICIENT RESPONSE TO β_2 -AGONISTS AGONISTS THAN IN THE GROUP WITH A GOOD RESPONSE (66 V. 38%, $P < 0,001$), WHILE IN THE DISTRIBUTION OF THE HETEROZYGOUS ALLELE THE RESEARCHERS UNCOVERED THE INVERSE PATTERN (55 V. 28%, $P < 0,001$). IN THE ARG/ARG16 GENOTYPE DISTRIBUTION, THERE WERE NO CONSIDERABLE DIFFERENCES IN BOTH GROUPS (6% IN EACH GROUP). IN THE SUBGROUPS OF CHILDREN, RECEIVING THE HIGH DOSES OF THE INHALED GLUCOCORTICOID, THE RESEARCHERS TRACED THE TREND FOR THE GLY/GLY16 HOMOZYGOUS ALLELE PREVALENCE. CONCLUSIONS: WE HAVE DISCOVERED THE ASSOCIATION OF THE GLY/GLY16 GENOTYPE OF THE $ADRB_2$ GENE WITH AN INSUFFICIENT EFFECT OF BRONCHOLYTIC THERAPY BY MEANS OF SHORT-TERM β_2 -AGONISTS AGONISTS; WE ALSO REVEALED THE PARTICIPATION OF THE GLY16 ALLELE IN THE PHENOTYPE FORMATION WITH THE SEVERE RUN OF BRONCHIAL ASTHMA AND TO-LEARNCE TOWARDS THE THERAPY BOTH BY β_2 -AGONISTS AGONISTS AND INHALED GLUCOCORTICOID.

KEY WORDS: BRONCHIAL ASTHMA, β_2 -ADRENERGIC RECEPTOR, CHILDREN, TREATMENT.

бронхиальной обструкции — ведущего проявления бронхиальной астмы [1, 2].

β_2 -адреномиметики успешно применяют более 40 лет, на сегодняшний день они занимают центральное место среди средств неотложной терапии при обострении бронхиальной астмы. Широкое их использование обусловлено фармакологическими особенностями препаратов: быстрое начало действия (в течение первых 5 мин); выраженная и довольно длительная бронхолитическая активность (до 12 ч у дуранных β_2 -адреномиметиков); умеренное бронхопротективное действие и минимальная частота побочных эффектов при правильном использовании [3, 4].

Свои эффекты β_2 -адреномиметики реализуют через β_2 -адренергические рецепторы ($ADR\beta_2$), которые в большом количестве представлены в воздухоносных путях на гладкомышечных, эпителиальных, железистых клетках, а также макрофагах, лимфоцитах и ряде других клеток. Структура и функции $ADR\beta_2$ детально изучены. Их функциональная значимость не ограничивается только способностью к бронходилатации, помимо этого, активация β_2 -адренергических рецепторов приводит к угнетению высвобождения медиаторов из клеток воспаления, уменьшению проницаемости капилляров, стимуляции мукоцилиарного клиренса. Одним из свойств рецепторов является подверженность десенситизации. Десенситизация (тахифилаксия) — снижение чувствительности рецепторов (после достижения начального высокого уровня ответа) на повторную стимуляцию агонистом. Уменьшение количества рецепторов на поверхности клетки приводит к состоянию «down-regulation», которое влечет за собой развитие длительной толерантности к препарату. Причины и молекулярные механизмы, лежащие в основе этого процесса, в настоящее время до конца не ясны и широко изучаются [5–7].

Немаловажное значение в развитии тахифилаксии придается полиморфизму структуры гена $ADR\beta_2$, изменениям в его аминокислотной последовательности. Ген β_2 -адренорецепторов локализуется на длинном плече хромосомы 5 (5q31–32) вблизи кластера генов, кодирующих цитокины, а также глюкокортикоидный рецептор. В настоящее время идентифицировано девятнадцать однонуклеотидных (точковых) замен в кодирующей и промоторной областях гена, из которых четыре замены в аминокислотной последовательности в кодирующей части гена играют важную роль в функционировании рецептора. Особое внимание в литературе уделяют замене в 46-м нуклеотиде азотистого основания аденина на гуанин, которая соответственно приводит к изменению аминокислоты аргинина на глицин в 16-й позиции (Arg16Gly) [8–10]. Эта замена находится на участке гена, который кодирует три первых трансмембранных домена рецептора, один из которых лигандсвязывающий. Причиной пристального изучения полиморфизма Arg16Gly является его связь с повышенной десенситизацией рецептора. Опубликованные на сегодняшний день данные противоречивы. Ряд исследователей на основании работ, проведенных *in vitro*, пришли к выводу, что рецептор, имеющий в структуре гена Gly/Gly16, более подвержен десенситизации эндогенными катехоламинами по сравнению с рецептором, имеющим в своей структуре Arg/Arg16 или Arg/Gly16 [11]. F.D. Martinez et al. подтвердил эти находки и выявил сниженный прирост объема форсированного выдоха за 1 с у детей с генотипом Gly/Gly16 (как с нормальным фенотипом, так с бронхиальной астмой) при однократном назна-

чении альбутерола, по сравнению детьми с гомозиготным аллелем аргинина [12]. Аналогичные результаты были получены в группе взрослых больных, получающих в течение 4-х нед пролонгированный β_2 -адреномиметик формотерол [13]. Обратная взаимосвязь между генотипами и эффективностью проводимой терапии была получена в других работах [14–16].

Вариабельность фармакологического ответа на β_2 -адреномиметики и разноречивость полученных ранее результатов [17–23] определяют актуальность фармакогенетических исследований.

Цель нашего исследования — оценка значимости полиморфизма гена β_2 -адренергического рецептора в 16-й аминокислотной позиции в эффективности бронхолитической терапии β_2 -адреномиметиками у детей с бронхиальной астмой.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 208 детей в возрасте 2–17 лет с бронхиальной астмой различной степени тяжести, находившихся на стационарном лечении в аллергологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН в период с 2003 по 2006 г. Диагноз заболевания устанавливали на основании данных клинического и лабораторного обследования, спирографии, рентгенографии, кожных проб с аллергенами. Все больные в период обострения бронхиальной астмы получали β_2 -адреномиметики короткого действия, из них 171 пациенту проводили базисную терапию ингаляционными глюкокортикоидами (ИГК) в различной дозировке, включая комбинированные препараты. Больные были разделены на две группы в зависимости от эффективности терапии β_2 -адреномиметиками короткого действия. В I-ю группу (147 детей) вошли пациенты, у которых отмечали положительный эффект от применения β_2 -адреномиметиков короткого действия, то есть приступ бронхиальной обструкции удавалось купировать в течение первых суток, используя от 1-й до 4-х ингаляций в сутки. Из них у 75 человек была диагностирована бронхиальная астма тяжелого течения, у 40 — среднетяжелого, у 33 — легкого. II-ю группу (61 ребенок) составили пациенты, у которых аналогичная лекарственная терапия была неэффективна или малоэффективна: количество ингаляций β_2 -адреномиметиков превышало 4–6 в сут, более того, у некоторых детей в связи с отсутствием улучшения в состоянии возникла необходимость назначения препаратов других групп (метилксантины, системные глюкокортикоиды). В этой группе у 5 пациентов выявлена бронхиальная астма легкого течения, у 14 — среднетяжелого, у 41 — тяжелого. Внутри каждой группы мы распределили пациентов на две подгруппы в зависимости от эффективности проводимой терапии ИГК и с учетом доз получаемых препаратов. Подгруппа пациентов с эффективной терапией ИГК включала детей, у которых удавалось достичь контроля симптомов бронхиальной астмы или у которых отмечали значительное улучшение состояния (снижение частоты обострений, уменьшение тяжести приступа). Отсутствие положительной динамики в течении бронхиальной астмы (сохранение или незначительное уменьшение частоты обострений, наличие ночных эпизодов обструкции, вариабельность показателей спирометрии при контрольных обследованиях) мы рассматривали как основной критерий формирования подгрупп детей с малоэффективной или неэффективной терапией ИГК.

Отдельно обследована группа детей (54 человека), получавших терапию пролонгированными β_2 -адреномимети-

ками (салметерол, формотерол) в течение 1–3 мес. Распределение на две подгруппы так же проведено с учетом эффективности терапии. Первую группу составили 36 пациентов, у которых на фоне лечения отмечали положительный эффект (обострения бронхиальной астмы реже 1-го раза в нед, снижение потребности в β_2 -адреномиметиках короткого действия, отсутствие ночных эпизодов бронхообструкции). В этой группе у 28 человек выявлено тяжелое течение бронхиальной астмы, у 14 пациентов — среднетяжелое. Во вторую группу вошли дети (18 человек), у которых, несмотря на лечение пролонгированными β_2 -адреномиметиками, сохранялись симптомы болезни. У 15 человек этой группы выявлено тяжелое течение бронхиальной астмы, у 3-х пациентов — среднетяжелое.

Образцы ДНК выделяли из клеток крови с использованием коммерческого набора «Wizard Genomic DNA Purification Kit» фирмы «Promega». Полиморфизм Arg16Gly определяли с помощью аллельспецифичной полимеразной цепной реакции.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы MS Excel с использованием критерия χ^2 . Различия между группами считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Выявлены значимые различия в частоте генотипов у больных двух групп (рис. 1 и 2). Гомозиготный аллель Gly/Gly16 во II-й группе выявляли в 2 раза чаще, чем в I-й (66 против 38%, $p < 0,001$), тогда как в распределении гетерозиготного аллеля выявлена обратная закономерность (55 против 28%, $p < 0,001$). В распределении генотипа Arg/Arg16 в обеих группах существенных различий не выявлено (по 6% в каждой группе). Распределение по тяжести течения было следующим: в I-й группе у 51% детей выявлено тяжелое течение, у 27,2% — среднетяжелое, у 22,8% — легкое; во II-й группе у 67% диагностирована бронхиальная астма тяжелого течения, у 23% — среднетяжелого, у 8% — легкого.

Для исключения предположения о том, что недостаточная эффективность β_2 -адреномиметиков связана с неадекватной терапией бронхиальной астмы, мы проанализировали распределение Arg16Gly генотипов в подгруппах детей, получающих ИГК (табл.). Большая часть детей получала ИГК в средних терапевтических дозах — 68 больных (60%) в I-й группе, 39 больных (68,5%) — во II-й. ИГК в низких дозах получали 26 больных (22,8%) в I-й группе, 6 (10,5%) — во II-й, в высоких дозах — 20 (17,2%) и 12 (21%) соответственно. При анализе полученных результатов вышеуказанная тенденция в распределении генотипов между группами детей с хорошим ответом на β_2 -адреномиметик и недостаточным ответом сохранялась в подгруппах пациентов, получающих ИГК в низких и средних дозах. Различия между двумя группами в подгруппах больных, получающих средние дозы ИГК, были статистически значимыми. Во II-й группе только в 36,7% случаев отмечали хороший эффект ИГК, тогда как незначительный эффект регистрировали у 63,2% детей. Необходимо отметить, что в подгруппах детей, получающих высокие дозы ИГК, выявлено небольшое преобладание генотипа Gly/Gly16 над гетерозиготным аллелем — 9 пациентов против 6 в I-й группе с хорошим ответом на ИГК, 7 против 1 во II-й группе с малоэффективной или неэффективной терапией ИГК. Значимых различий нам выявить не удалось, вероятно, в связи с малым объемом выборки.

Рис. 1. Распределение генотипов Arg16Gly гена ADR β_2 у детей с хорошим ответом на β_2 -адреномиметики короткого действия

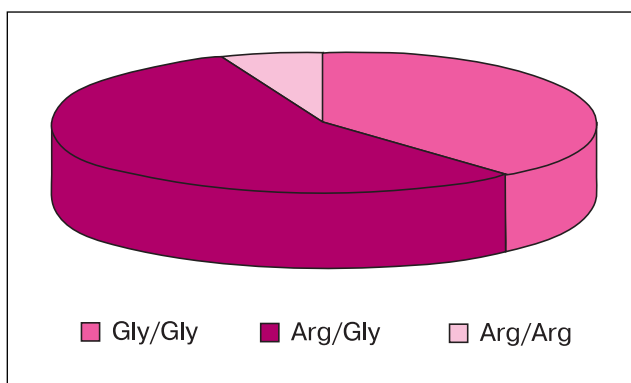
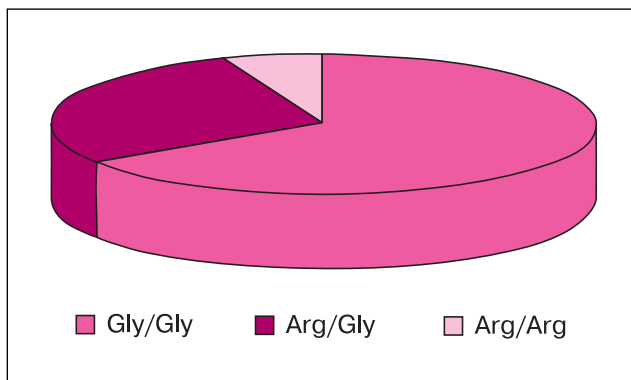


Рис. 2. Распределение генотипов Arg16Gly гена ADR β_2 у детей с недостаточным эффектом на β_2 -адреномиметики короткого действия



При оценке эффективности терапии пролонгированными β_2 -адреномиметиками нам также не удалось обнаружить статистически значимых различий ($p > 0,1$) в распределении генотипов, в то же время процентное соотношение указывает на те же закономерности, которые были выявлены у больных, получающих препараты короткого действия. В I-й группе генотип Gly/Gly16 выявлен в 38% случаев против 61% во II-й группе, тогда как Arg/Gly16 в I-й группе зафиксирован в 62% случаев против 39% во II-й.

Клинические наблюдения за больными бронхиальной астмой в период обострения показали, что доза и продолжительность применения β_2 -адреномиметиков для купирования симптомов обструкции различны у разных индивидуумов. Результаты проведенных нами исследований позволяют заключить, что вариабельность ответа пациента на терапию β_2 -адреномиметиками ассоциирована с полиморфизмом Arg16Gly гена ADR β_2 . Повышенная десенситизация β_2 -адренорецептора, рассматриваемая как одна из причин недостаточной эффективности терапии, может быть связана с определенной структурой гена. По нашим данным, к такой структуре гена относится Gly/Gly16. Расхождения наших результатов с данными некоторых зарубежных авторов, возможно, связаны с разными условиями исследований, к которым относятся степень тяжести бронхиальной астмы, сопутствующая терапия (использование ИГК), возрастная категория пациентов (взрослые или дети), способы применения β_2 -адреномиметиков и популяционные различия.

В настоящее время хорошо известно, что у больных с тяжелым течением бронхиальной астмы эффективность бронхолитической терапии β_2 -адреномиметиками ниже.

Таблица. Распределение генотипов Arg16Gly гена ADRβ₂ у детей, получающих различные дозы ИГК

Хороший ответ на β ₂ -адреномиметик												
	терапия ИГК											
	Эффективна						Малозэффективна/незэффективна					
Генотип	НД	%	Срд	%	ВД	%	НД	%	Срд	%	ВД	%
Gly/Gly	5	25	11	27,5	9	64,3	2		11	39,3	3	
Arg/Gly	13	65	29	72,5	5	35,7	3		16	59,1	3	
Arg/Arg	2	10	–		–		1		1	1,6		
Итого	20		40		14		6		28		6	
Всего в подгруппе	74						40					
Общее количество пациентов	114											
Недостаточный ответ на β ₂ -адреномиметик												
Gly/Gly	1		14	87,5	2		2		16	69,6	7	
Arg/Gly			2	12,5	1		1		5	21,7	1	
Arg/Arg	1		–		–		1		2	8,7	1	
Итого	2		16		3		4		23		9	
Всего в подгруппе	21						36					
Общее количество пациентов	57											
	χ ² 16,6, p < 0,001						χ ² 6,03, p < 0,05					

Примечание:
НД — низкие дозы (менее 400 мкг беклометазона, или эквивалентная доза другого препарата);
Срд — средние дозы (400–800 мкг беклометазона, или эквивалентная доза другого препарата);
ВД — высокие дозы (более 800 мкг беклометазона, или эквивалентная доза другого препарата).

Наши результаты согласуются с данным утверждением. В группе детей с недостаточным ответом на адреномиметики в 67% случаев выявлено тяжелое течение бронхиальной астмы, тогда как в группе детей с адекватным ответом тяжелое течение заболевания регистрировали в 51% случаев. Вместе с этим, анализируя когорту детей, получающих высокие дозы ИГК, мы отметили некоторое превалирование генотипа Gly/Gly16 в этих группах. На этом основании можно предположить, что данный аллель принимает участие в формировании фенотипа с тяжелым течением бронхиальной астмы и толерантностью к терапии.

Важно заметить, что большинство детей из группы с недостаточным ответом на β₂-адреномиметики (57 человек из 61) получали ИГК, и последние не препятствовали снижению чувствительности к терапии β₂-адреномиметиками. Полученные данные наводят на мысль о том, что развитие тахифилаксии не связано с пониженной экспрессией гена ADRβ₂.

Распределение полиморфизма Arg16Gly гена ADRβ₂ носит популяционные и расовые различия, что обуславливает противоречивость мнений об его участии в развитии тахифилаксии.

Отсутствие значимых различий в группах детей, получающих пролонгированные β₂-адреномиметики, вероятно, связано с малым объемом выборки. Впрочем, необходимо учитывать и особенности механизма действия этих препаратов. Благодаря липофильным свойствам они могут длительно стимулировать β₂-адренергический рецеп-

тор, тем самым, с одной стороны, провоцируя его десенситизацию (что на практике не происходит), с другой стороны, усиливая терапевтический эффект.

Возрастные различия могут быть связаны с разной техникой ингаляций, у детей часто используют спейсеры, небулайзеры для улучшения доставки препарата. В нашем исследовании учитывали правильность техники ингаляций лекарственных препаратов (большинство детей были госпитализированы повторно, и с правилами ингаляций были ранее ознакомлены).

Проведенная работа доказывает, что фармакогенетические исследования имеют большие возможности и открывают перспективы поиска других генетических маркеров эффективности лечения.

Выводы

- ◆ Полиморфизм Arg16Gly β₂-адренергического рецептора связан с вариабельностью ответа на β₂-адреномиметики.
- ◆ Выявлена ассоциация генотипа Gly/Gly16 гена β₂-адренергического рецептора с недостаточным эффектом бронхолитической терапии β₂-адреномиметиками короткого действия. Подобная зависимость отмечается и при оценке эффективности терапии пролонгированными β₂-адреномиметиками.
- ◆ Выявлено участие аллеля Gly16 в формировании фенотипа с тяжелым течением бронхиальной астмы и толерантностью к терапии как β₂-адреномиметиками, так и ИГК.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации. Педиатрия / Под ред. А.А. Баранова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
2. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. — М.: Медицина; 2003. — 319 с.
3. Катцунг Б.Г. Базисная и клиническая фармакология; в 2 т. — СПб.: Бином-Невский диалект, 1998.
4. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. β_2 -агонисты — роль и место в лечении бронхиальной астмы // Русский медицинский журнал. — 2002. — Т. 10, № 5. — С. 236–242.
5. Lefkowitz R.J. G protein-coupled receptors // The J. of Biolog. chemistry. — 1998. — V. 24. — P. 18677–18680.
6. Kohout T.A., Lefkowitz R.J. Regulation of G protein-coupled receptor kinases and arrestins during receptor desensitization // Mol. Pharmacol. — 2003. — V. 63. — P. 9–18.
7. Penn R.B., Panettieri R.A., Benovic Jr. and J.L. Mechanisms of acute desensitization of the β_2 AR-adenyl cyclase pathway in human airway smooth muscle // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. — 1998. — V. 19. — P. 338–348.
8. Hall I.P. Genetics of Asthma and Atopy. Monogr Allergy // Basel. Karger. — 1996. — V. 33. — P. 153–168.
9. Hall I.P. β_2 -adrenoreceptor polymorphisms: are they clinically important? // Thorax. — 1996. — V. 51. — P. 351–353.
10. Васильковский Н.В., Огородова Л.М., Фрейдин М.Б. и др. Роль полиморфизма гена β_2 -адренергического рецептора в развитии бронхиальной астмы // Медицинская генетика. — 2006. — № 1. — С. 10–14.
11. Green S.A., Turki J., Innis M. and Liggett S.B. Amino-terminal polymorphisms of the human β_2 -adrenergic receptor impart distinct agonist-promoted regulatory properties // Biochemistry. — 1994. — V. 33. — P. 9414–9419.
12. Martinez F.D., Graves P.E., Baldini M. et al. Association between genetic polymorphisms of the β_2 -adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing // J. Clin. Invest. — 1997. — V. 100. — P. 3184–3192.
13. Hancox R.J., Sears M.R., Taylor D.R. Polymorphism of the β_2 -adrenoreceptor and the response to long-term β_2 -agonist therapy in asthma // Eur. Respir. J. — 1998. — V. 11. — P. 589–593.
14. Lee D.K.C., Currie G.P., Hall I.P. et al. The arginine-16 β_2 -adrenoceptor polymorphism predisposes to bronchoprotective subsensitivity in patients treated with formoterol and salmeterol // Br. J. Clin. Pharmacol. — 2004. — V. 57. — P. 68–75.
15. Israel E., Drazen J.M., Liggett S.B. et al. The effect of polymorphisms of the β_2 -adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol in asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2000. — V. 162. — P. 75–80.
16. Israel E., Chinchilli V.M., Boushey H.A. et al. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomized, placebo-controlled cross-over trial // Lancet. — 2004. — V. 364. — P. 1505–1512.
17. Holloway J.W., Dunbar P.R., Riley G.A. et al. Association of β_2 -adrenergic receptor polymorphism with severe asthma // Clin. Exp. Allergy. — 2000. — V. 30, № 8. — P. 1097–1200.
18. Tan S., Hall I.P., Dewar J. et al. Association between β_2 -adrenoceptor polymorphism and susceptibility to bronchodilator desensitization in moderately severe stable asthmatics // Lancet. — 1997. — V. 350. — P. 995–999.
19. Taylor D.R., Hancox R.J., McRae W. et al. The influence of polymorphism at position 16 of the β_2 -adrenoceptor on the development of tolerance to β_2 -agonist // J. Asthma. — 2000. — V. 37. — P. 691–700.
20. Telleria J.J., Blanco-Queros A., Muntion S. et al. Tachyphylaxis to β_2 -agonists in Spanish asthmatic patients could be modulated by β_2 -adrenoceptor gene polymorphisms // Respiratore medicin. — 2006. — V. 100, № 6. — P. 1072–1078.
21. Turki J., Pak J., Green S.A. et al. Genetic polymorphisms of the β_2 -adrenergic receptor in nocturnal and nonnocturnal asthma: evidence that Gly16 correlates with the nocturnal phenotype // J. Clin. Invest. — 1995. — V. 95. — P. 1635–1641.
22. Turner S.W., Khoo S.K., Laing I.A. et al. 2 adrenoceptor Arg16Gly polymorphism, airway responsiveness, lung function and asthma in infants and children // Clin. Exp. Allergy. — 2004. — V. 34. — P. 1043–1048.
23. Liggett S.B. The pharmacogenetics of β_2 -adrenergic receptors: relevance to asthma // J. Allergy Clin. Immunol. — 2000. — V. 105. — P. 487–492.

К юбилею

1 июня текущего года, в День защиты детей, педиатры большинства регионов России собрались в Москве, чтобы отметить 80-летие Союза педиатров РФ (в прошлом, Всероссийское общество детских врачей).

Хочу выразить благодарность академику А.А. Баранову, благодаря усилиям которого и состоялось празднование юбилея. Педиатры России отдали дань памяти Учителям, стоящим у истоков организации профессионального общества.

Благодаря подвижнической (именно так можно назвать) работе Александра Александровича сохранилось профессиональное братство педиатров, усилиями которого удерживалась и продол-

жает удерживаться положительная динамика основных показателей педиатрической службы. Конгрессы, съезды педиатров, различные симпозиумы позволяют педиатрам России ориентироваться в современных достижениях науки, выбирать оптимальные пути сохранения здоровья подрастающего поколения России.

Уверен, пока есть такие лидеры, как А.А. Баранов, педиатрия будет развиваться несмотря ни на какие трудности.

*Председатель Омского отделения Союза педиатров России,
Заслуженный врач РФ, профессор Н.В. Соболюк*

О.А. Гра

Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук, Москва

Ассоциация полиморфизма генов системы биотрансформации CYP1A1 и GST с риском развития рецидива острого лейкоза у детей

НАЛИЧИЕ ПОЛИМОРФИЗМА В ГЕНАХ СИСТЕМЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ МОЖЕТ ВНОСИТЬ СУЩЕСТВЕННЫЙ ВКЛАД В РАЗВИТИЕ ПЕРВИЧНЫХ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ У ДЕТЕЙ, А ТАКЖЕ ВЛИЯТЬ НА ЧАСТОТУ И ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВОВ. НАМИ РАЗРАБОТАН БИОЛОГИЧЕСКИЙ МИКРОЧИП, КОТОРЫЙ ПОЗВОЛЯЕТ АНАЛИЗИРОВАТЬ 14 МУТАЦИЙ В ВОСЬМИ ГЕНАХ СИСТЕМЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ: CYP1A1, CYP2D6, GSTT1, GSTM1, NAT2, MTHFR, CYP2C9 И CYP2C19. С ПОМОЩЬЮ ДАННОГО БИОЧИПА БЫЛИ ПРОТЕСТИРОВАНЫ ОБРАЗЦЫ ДНК 332-Х ДЕТЕЙ С ДИАГНОЗОМ ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ (ОЛЛ) И 71-ГО РЕБЕНКА С ДИАГНОЗОМ ОСТРЫЙ МИЕЛОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ (ОМЛ). ГЕНОТИП CYP1A1 *1/*2А ЗНАЧИТЕЛЬНО ЧАЩЕ ВЫЯВЛЯЛИ У ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ЧЕМ У ДЕТЕЙ С ПЕРВИЧНО ДИАГНОСТИРОВАННЫМ ЛЕЙКОЗОМ (ОР 2,11, P = 0,0291). «НУЛЕВОЙ» GSTT1 ГЕНОТИП РЕЖЕ НАБЛЮДАЛИ У ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ЧЕМ У ДЕТЕЙ С ПЕРВИЧНЫМ ЛЕЙКОЗОМ (ОР 0,55, P = 0,0265). ПРИ РАЗДЕЛЕНИИ ПАЦИЕНТОВ ПО ПОЛУ У МАЛЬЧИКОВ С РЕЦИДИВОМ ОЛЛ БЫЛО ВЫЯВЛЕНО УВЕЛИЧЕНИЕ ЧАСТОТЫ CYP1A1 ГЕНОТИПА *1/*2А В СОЧЕТАНИИ С «НЕНУЛЕВЫМ» GSTT1 ГЕНОТИПОМ, ПО СРАВНЕНИЮ С ПАЦИЕНТАМИ С ПЕРВИЧНО ДИАГНОСТИРОВАННЫМ ОЛЛ (ОР 3,09, P = 0,0254). ПОМИМО ЭТОГО, У ДЕВОЧЕК С РЕЦИДИВОМ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА БЫЛО ВЫЯВЛЕНО УМЕНЬШЕНИЕ В 2,4 РАЗА ЧАСТОТЫ «НУЛЕВОГО» GSTM1 ГЕНОТИПА ПО СРАВНЕНИЮ С ГРУППОЙ ДЕВОЧЕК С ПЕРВИЧНЫМ ЛЕЙКОЗОМ (ОР 0,41, P = 0,0175). ТАКИМ ОБРАЗОМ, В НАСТОЯЩЕЙ РАБОТЕ ПОКАЗАНО, ЧТО ИЗУЧЕННЫЕ ГЕНОТИПЫ CYP1A1 И GST МОЖНО РАССМАТРИВАТЬ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РЕЦИДИВА ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ОСТРЫЙ ЛЕЙКОЗ, ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ, ЦИТОХРОМЫ P450, ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗЫ, ПОЛИМОРФИЗМ, БИОЛОГИЧЕСКИЕ МИКРОЧИПЫ.

Контактная информация:

Гра Ольга Алексеевна,
аспирант лаборатории биологических
микрочипов Института молекулярной
биологии им. В.А. Энгельгардта
Российской академии наук
Адрес: 119991, Москва,
ул. Вавилова, д. 32,
тел. (495) 135-62-59
Статья поступила 26.02.2007 г.,
принята к печати 14.06.2007 г.

Анализ генетического полиморфизма, определяющего наследственную предрасположенность к онкологическим заболеваниям, в том числе к злокачественным заболеваниям крови, является чрезвычайно актуальной задачей. Кроме того, за последнее время накоплено множество данных о том, что именно генетический полиморфизм лежит в основе индивидуальной чувствительности к лекарственным препаратам. Выявление ассоциаций полиморфных аллелей генов с конкретным заболеванием и ответом на лекарственную терапию позволяет не только выявлять механизмы заболевания и исследовать его природу, но и разрабатывать подходы к «персонализированной» ме-

О.А. Гра

Engelhardt Institute of Molecular Biology Russian Academy
of Sciences, Moscow

**Association of polymorphism
in biotransformation system
genes CYP1A1 and GST
with risk of relapse
in childhood acute leukemia**

PRESENCE OF POLYMORPHISM IN GENES CODING BIOTRANSFORMATION SYSTEM MAY PLAY AN IMPORTANT ROLE IN FORMATION OF PRIMARY CHILDHOOD ACUTE LEUKEMIA, AND AFFECTS THE INCIDENCE AND FEATURES OF RELAPSE. WE DEVELOPED A BIOLOGICAL MICROCHIP WHICH ALLOWS TO ANALYZE 14 MUTATIONS IN EIGHT GENES OF BIOTRANSFORMATION SYSTEM: CYP1A1, CYP2D6, GSTT1, GSTM1, NAT2, MTHFR, CYP2C9 AND CYP2C19. THIS BIOCHIP HAS BEEN USED TO STUDY DNA SAMPLES FROM 332 CHILDREN WITH DIAGNOSIS OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (ALL) AND 71 CHILDREN WITH DIAGNOSIS OF ACUTE MYELOBLASTIC LEUKEMIA (AML). IT WAS OBTAINED THAT VARIANT GENOTYPE CYP1A1 *1/*2A MORE OFTEN OCCUR IN CHILDREN WITH RELAPSE OF DISEASE THAN IN CHILDREN WITH PRIMARY DIAGNOSED LEUKEMIA (OR = 2.11, P = 0.0291). ALSO IT HAS BEEN SHOWN, THAT «NULL» GSTT1 GENOTYPE IS LESS FREQUENT IN CHILDREN WITH RELAPSE OF DISEASE THAN IN CHILDREN WITH PRIMARY DIAGNOSED LEUKEMIA (OR = 0.55, P = 0.0265). UPON SEX STRATIFICATION, BOYS WITH RELAPSE OF ALL DEMONSTRATED AN INCREASED OCCURRENCE OF THE CYP1A1 GENOTYPE *1/*2A IN COMBINATION WITH THE GSTT1 «NON-NULL» GENOTYPE RELATIVE TO PATIENTS WITH PRIMARILY DIAGNOSED ALL (OR = 3.09, P = 0.0254). IN ADDITION, GIRLS WITH RELAPSE OF ACUTE LEUKEMIA DISPLAYED A 2.4-FOLD LOWER FREQUENCY OF THE «NULL» GSTM1 GENOTYPE AS COMPARED WITH THE GIRLS GROUP WITH PRIMARILY LEUKEMIA (OR = 0.41, P = 0.0175). THUS, IT WAS SHOWN THAT STUDIED GENOTYPES CYP1A1 AND GST MIGHT BE PROGNOSTIC RISK FACTORS OF RELAPSE IN CHILDHOOD ACUTE LEUKEMIA.

KEY WORDS: ACUTE LEUKEMIA, DRUG RESISTANCE, CYTOCHROME P450, GLUTATHIONE-S-TRANSFERASES, POLYMORPHISM, OLIGONUCLEOTIDE BIOCHIPS.

дицине, то есть лечению, учитывающему биохимическую индивидуальность каждого пациента.

Острый лейкоз — одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний у детей и одна из основных причин смертности в детском возрасте. Пик заболеваемости лейкозами приходится на возраст 2–5 лет с постепенным уменьшением количества заболевших в возрасте 7 лет и старше [1]. Наиболее распространенная форма — острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), составляющий приблизительно 80% всех острых лейкозов. На острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) приходится приблизительно 15% случаев онкогематологических болезней у детей [2, 3].

Острый лейкоз у детей неоднороден по клиническим проявлениям, реакции на терапию и прогнозу течения болезни, при этом прогностические факторы в значительной степени обусловлены характеристиками лейкемических клеток. С другой стороны, существуют данные, что полиморфизм ферментов системы биотрансформации вносит вклад в развитие первичных острых лейкозов у детей, а также влияет на частоту и особенности развития рецидивов острых лейкозов [4, 5]. Наиболее важными являются ферменты первой фазы биотрансформации, а именно цитохромы семейства P450, такие как CYP1A1, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, которые активируют ксенобиотики путем формирования генотоксичных промежуточных метаболитов, и ферменты второй фазы, такие как глутатион-S-трансферазы (GST) и ариламин-N-ацетилтрансферазы (NAT), которые осуществляют превращение генотоксичных соединений в нетоксичные [6]. Кроме того, многие гены определяют реакцию организма на противоопухолевые препараты. Так, например, ферменты MTHFR и MTRR участвуют в метаболизме таких противоопухолевых препаратов как фторурацил и метотрексат [7].

Ранее в лаборатории биологических микрочипов Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН был создан биочип для анализа полиморфизма генов системы биотрансформации [8]. Разработанный биочип позволяет анализировать 14 мутаций в 10 различных генах: CYP1A1 (C4887A, A4889G, T6235C), CYP2D6 (G1934A, DelA2637), GSTT1 (делеция), GSTM1 (делеция), NAT2 (C481T, G590A, G857A), MTHFR (C677T), CYP2C9 (C430T, C1075T) и CYP2C19 (G681A). Цель настоящего исследования заключалась в выявлении ассоциации между основными генетическими полиморфизмами ферментов, отвечающих за метаболизм химиопрепаратов или играющих ключевую роль в клеточном метилировании, и развитием рецидива острого лейкоза у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 332 ребенка с ОЛЛ, из которых 258 пациентов были с первично диагностированным ОЛЛ и 74 пациента находились в рецидиве заболевания. Также обследован 71 ребенок с диагнозом ОМЛ, из которых 41 пациент был с первично диагностированным ОМЛ и 30 пациентов находились в рецидиве заболевания. Образцы крови/красного костного мозга получены при постановке первичного диагноза, констатации рецидива или в период ремиссии в онкогематологических отделениях Российской детской клинической больницы (Москва), Морозовской детской клинической больницы (Москва) и Московского областного онкологического диспансера (Балашиха). Пациентам с диагнозом ОЛЛ проводили программную терапию по протоколу ALL-MB-02, пациенты с диагнозом ОМЛ получали терапию по протоколу AML-2000 (Москва–Минск). Все пациенты были младше 18 лет и являлись жителями Европейской части России. Родители всех пациентов подписали информированное согласие.

В работе использовали образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов периферической крови или красного костного мозга с помощью набора Wizard Genomic DNA Purification Kit («Promega», США), в соответствии с инструкцией производителя.

Необходимые для анализа фрагменты ДНК получали с помощью двухэтапной мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР). Типы изученных мутаций и последовательности праймеров опубликованы ранее [8] или могут быть получены у авторов.

Изучаемые гены были объединены в группы, соответствующие блокам олигонуклеотидных проб на биочипе. В группу 1 (блок 1) вошли гены: CYP1A1 (4887C > A, 4889A > G, 6235T > C) и CYP2D6 (1934G > A, 2637delA); в группу 2 (блок 2) — GSTT1 (делеция) и GSTM1 (делеция); в группу 3 (блок 3) — NAT2 (481C > T, 590G > A, 857G > A) и MTHFR (677C > T); в группу 4 (блок 4) — CYP2C9 (430C > T, 1075C > T) и CYP2C19 (681G > A). На первой стадии мультиплексной ПЦР амплифицировали фрагменты генов, входящих в блоки 1, 3, 4; на второй стадии — в блоки 1–4. ПЦР проводили при стандартных условиях, как описано ранее [8]. Для гибридизации на микрочипе использовали флуоресцентно меченные образцы, полученные на второй стадии мультиплексной ПЦР. После проведения гибридизации флуоресцентный сигнал от ячеек микрочипа регистрировали с помощью портативного анализатора биочипов, снабженного камерой ПЗС и программным обеспечением ImageWare («Биочип-ИМБ», Россия).

Достоверность определения генотипов для каждого полиморфного варианта была подтверждена секвенированием на автоматическом секвенаторе ABI Prism Genetic Analyzer 3100 («Applied Biosystems», США).

Для проверки соответствия распределения генотипов ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга использовали стандартный метод χ^2 [9]. При сравнении частот аллелей и генотипов и оценке связи различных генотипов с риском развития лейкозов использовали двусторонний точный тест Фишера (программа GraphPad InStat).

Относительный риск (OR, OR — odds ratio) развития заболевания при определенном генотипе рассчитывали по формуле:

$$OR = \frac{a/b}{c/d}$$

, где $a = n_1$, $b = N_1 - n_1$, $c = n_2$, $d = N_2 - n_2$; N_1 и N_2 — численность выборки, n_1 и n_2 — количество индивидуумов с изучаемым признаком в этих двух выборках.

В приведенных в данной работе расчетах OR указан с 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ). Критический уровень значимости для отвержения нулевой гипотезы принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение CYP1A1 генотипов

Был проведен анализ частот CYP1A1 генотипов у детей с первично диагностированным острым лейкозом и в рецидиве заболевания. Среди пациентов с рецидивом ОЛЛ или ОМЛ генотип CYP1A1 *1/*2A выявлялся чаще, чем в группе пациентов с первично диагностированным острым лейкозом (табл. 1). Следует отметить, что в случае пациентов с рецидивом ОЛЛ полученные различия были статистически значимыми (OR 2,29, $p = 0,0322$). У пациентов с рецидивом острого лейкоза было отмечено статистически значимое увеличение частоты CYP1A1 генотипа *1/*2A по сравнению с группой пациентов с первичным лейкозом (OR 2,11, $p = 0,0291$).

Таблица 1. CYP1A1 генотипы детей с первично диагностированным острым лейкозом и в рецидиве заболевания

CYP1A1	Генотип, n (%)		ОР	95% ДИ	p
	*1/*2A	Другие сочетания аллельных вариантов			
ОЛЛ (n = 258) ОЛЛ-рецидив (n = 74)	22 (8,5) 13 (17,6)	236 (91,5) 61 (82,4)	1,0 2,29†	1,09–4,80	0,0322
ОМЛ (n = 41) ОМЛ-рецидив (n = 30)	5 (12,2) 5 (16,7)	36 (87,8) 25 (83,3)	1,0 1,44	0,38–5,50	0,733
ОЛЛ + ОМЛ (n = 299) (ОЛЛ + ОМЛ)-рецидив (n = 104)	27 (9,0) 18 (17,3)	272 (91,0) 86 (82,7)	1,0 2,11†	1,11–4,02	0,0291

Примечание:
† Статистически значимые различия.

Распределение GST генотипов

В случае гена GSTT1 была выявлена обратная тенденция — «нулевой» GSTT1 генотип у детей с рецидивом ОЛЛ или ОМЛ выявляли значительно реже, чем у детей с первично диагностированным лейкозом, причем в группе больных ОЛЛ выявленные различия были статистически значимыми (ОР 0,48, p = 0,0227) (табл. 2). У пациентов с рецидивом острого лейкоза частота «нулевого» GSTT1 генотипа была в 1,8 раза ниже, чем у пациентов с первичным лейкозом (ОР 0,55, p = 0,0265).

Половые различия в частотах полиморфных вариантов генов системы биотрансформации

Был проведен анализ частот полиморфных вариантов генов системы биотрансформации при разделении пациентов и здоровых доноров на группы по половому признаку. Статистически значимых половых различий по частотам полиморфных вариантов генов системы биотрансформации выявлено не было.

Распределение CYP1A1 и GST генотипов у мальчиков с острыми лейкозами. Сочетание генотипа CYP1A1 *1/*2A и GST генотипов

При анализе частот CYP1A1 генотипов с разделением пациентов по полу у мальчиков с рецидивом ОЛЛ было выявлено статистически значимое увеличение частоты генотипа CYP1A1 *1/*2A, по сравнению с группой мальчиков с первично диагностированным лейкозом (ОР 2,90, p = 0,033) (табл. 3).
У мальчиков с рецидивом ОЛЛ или ОМЛ также было обнаружено уменьшение частоты «нулевого» GSTT1 генотипа, по сравнению с группой мальчиков с первично диагностированным лейкозом, причем полученные различия были статистически значимыми только в случае ОЛЛ (ОР 0,35,

p = 0,0163). Частота «нулевого» GSTT1 генотипа у мальчиков с рецидивом острого лейкоза была в 2,7 раза ниже, чем у мальчиков с первично диагностированным лейкозом (ОР 0,37, p = 0,0085).
С помощью анализа ген-генных взаимодействий у мальчиков с рецидивом ОЛЛ было выявлено статистически значимое увеличение частоты генотипа CYP1A1 *1/*2A в сочетании с «ненулевым» GSTT1 генотипом, по сравнению с пациентами с первично диагностированным ОЛЛ (ОР 3,09, p = 0,0254) (табл. 3).

Распределение GST генотипов у девочек с острым лейкозом

При анализе частот GST генотипов у девочек с рецидивом ОЛЛ или ОМЛ было обнаружено уменьшение частоты «нулевого» GSTM1 генотипа, по сравнению с группой девочек с первично диагностированным лейкозом; различия были статистически значимыми только для ОЛЛ (ОР 0,37, p = 0,0303) (табл. 4). Частота «нулевого» GSTM1 генотипа у девочек с рецидивом острого лейкоза была в 2,4 раза ниже, чем у девочек с первичным лейкозом (ОР 0,41, p = 0,0175).
Полученные с помощью биочипа данные свидетельствуют о том, что определенные аллельные варианты генов системы биотрансформации могут быть факторами риска развития рецидива острого лейкоза. Большинство выявленных в настоящей работе закономерностей согласуется с данными литературы [10–14].
Так, например, увеличение частоты CYP1A1 *1/*2A генотипа в группе детей с рецидивом острого лейкоза может быть объяснено следующим образом. Синтетические глюкокортикоиды (такие как дексаметазон и преднизолон) входят в большинство протоколов лечения ОЛЛ; согласно данным литературы, эти препараты могут потенцировать

Таблица 2. GSTT1 генотипы детей с острым лейкозом

GSTT1	Генотип, n (%)		ОР	95% ДИ	p
	V/V	N/–			
ОЛЛ (n = 258) ОЛЛ-рецидив (n = 74)	89 (34,5) 15 (20,3)	169 (65,5) 59 (79,7)	1,0 0,48†	0,26–0,90	0,0227
ОМЛ (n = 41) ОМЛ-рецидив (n = 30)	13 (31,7) 8 (26,7)	28 (68,3) 22 (73,3)	1,0 0,78	0,28–2,22	0,793
ОЛЛ + ОМЛ (n = 299) (ОЛЛ + ОМЛ)-рецидив (n = 104)	102 (34,1) 23 (22,1)	197 (65,9) 81 (77,9)	1,0 0,55†	0,33–0,92	0,0265

Примечание:
† Статистически значимые различия. «V/V» соответствует гомозиготе по мутации, «N/–» соответствует гетерозиготному варианту или гомозиготе дикого типа.

Таблица 3. CYP1A1 и GSTT1 генотипы мальчиков с первично диагностированными острыми лейкозами и в рецидиве заболевания. Сочетание CYP1A1 генотипа *1/*2A с «ненулевым» GSTT1 генотипом у мальчиков с ОЛЛ

CYP1A1	Генотип, n (%)		ОР	95% ДИ	p
	*1/*2A	Другие сочетания аллельных вариантов			
ОЛЛ (n = 144)	12 (8,3)	132 (91,7)	1,0		
ОЛЛ-рецидив (n = 48)	10 (20,8)	38 (79,2)	2,90†	1,16–7,22	0,033
GSTT1	V/V	N/–			
ОЛЛ (n = 144)	47 (32,6)	97 (67,4)	1,0		
ОЛЛ-рецидив (n = 48)	7 (14,6)	41 (85,4)	0,35†	0,15–0,85	0,0163
ОМЛ (n = 16)	5 (31,3)	11 (68,8)	1,0		
ОМЛ-рецидив (n = 18)	3 (16,7)	15 (83,3)	0,44	0,09–2,25	0,429
ОЛЛ + ОМЛ (n = 160)	52 (32,5)	108 (67,5)	1,0		
(ОЛЛ + ОМЛ)-рецидив (n = 66)	10 (15,2)	56 (84,8)	0,37†	0,18–0,79	0,0085
CYP1A1 *1/*2A + одна/обе аллели GSTT1	N/–	Другие сочетания аллельных вариантов			
ОЛЛ (n = 144)	10 (6,9)	134 (93,1)	1,0		
ОЛЛ-рецидив (n = 48)	9 (18,8)	39 (81,3)	3,09†	1,17–8,15	0,0254

Примечание:

† Статистически значимые различия. «V/V» соответствует гомозиготе по мутации, «N/–» соответствует гетерозиготному варианту или гомозиготе дикого типа.

Таблица 4. GSTM1 генотипы девочек с первично диагностированным острым лейкозом и в рецидиве заболевания

GSTM1	Генотип, n (%)		ОР	95% ДИ	p
	V/V	N/–			
ОЛЛ (n=114)	67 (58,8)	47 (41,2)	1,0		
ОЛЛ-рецидив (n=26)	9 (34,6)	17 (65,4)	0,37†	0,15–0,90	0,0303
ОМЛ (n=25)	15 (60,0)	10 (40,0)	1,0		
ОМЛ-рецидив (n=12)	5 (41,7)	7 (58,3)	0,48	0,12–1,93	0,482
ОЛЛ + ОМЛ (n=139)	82 (59,0)	57 (41,0)	1,0		
(ОЛЛ + ОМЛ)-рецидив (n=38)	14 (36,8)	24 (63,2)	0,41†	0,19–0,85	0,0175

Примечание:

† Статистически значимые различия. «V/V» соответствует гомозиготе по мутации, «N/–» соответствует гетерозиготному варианту или гомозиготе дикого типа.

каталитическую активность фермента CYP1A1, действуя на него через глюкокортикоид-чувствительные рецепторы [10, 15]. Индукция экспрессии гена CYP1A1 химиопрепаратами, применяемыми при лечении ОМЛ, в литературе не описана, тем не менее механизм действия данных противоопухолевых агентов предполагается сходным. Наличие полиморфизма в гене CYP1A1, в свою очередь, приводит к повышению ферментативной активности и, тем самым, обуславливает увеличение концентрации промежуточных генотоксичных метаболитов [13, 16]. Вероятно, поэтому носители генотипа CYP1A1 *1/*2A более чувствительны к канцерогенному действию противоопухолевых препаратов, что и определяет предрасположенность к повторному возникновению опухоли (в частности, к развитию рецидива острого лейкоза).

С другой стороны, уменьшение частоты «ненулевого» GSTT1 и/или GSTM1 генотипа у пациентов с рецидивом острого лейкоза также вполне объяснимо. GST участвуют в метаболизме многих противоопухолевых препаратов и могут обуславливать устойчивость к цитотоксичным химиопрепаратам, применяемым при лечении опухолевых заболеваний [14, 17]. Следовательно, можно предположить, что отсутствие фермента GSTT1 (у носителей «нуле-

вого» GSTT1 генотипа) приводит к накоплению цитотоксичных препаратов, что в значительной степени повышает эффективность их действия и обуславливает более длительную безрецидивную выживаемость.

Кроме того, у мальчиков с рецидивом ОЛЛ было выявлено увеличение частоты генотипа CYP1A1 *1/*2A в сочетании с «ненулевым» GSTT1 генотипом, по сравнению с группой мальчиков с первично диагностированным ОЛЛ. Полученные различия позволяют предположить, что для носителей остальных генотипов противоопухолевая терапия является значительно более эффективной: при попадании в организм цитотоксичных препаратов отсутствие варианта CYP1A1 *1/*2A не приводит к повышению активности фермента CYP1A1 и, следовательно, не предрасполагает к повторному развитию опухоли (в том числе, рецидива), а наличие «нулевого» GSTT1 генотипа способствует накоплению цитотоксичных и иммуносупрессирующих метаболитов, усиливая этим эффективность их действия.

Таким образом, в настоящей работе показано, что изученные генотипы CYP1A1 и GST можно рассматривать как прогностические факторы риска развития рецидива острого лейкоза у детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев Н.А. Гематология детского возраста. Руководство для врачей. — СПб.: Гиппократ, 1998.
2. Вуд М.Э., Банн П.А. Секреты гематологии и онкологии. Под ред. Ю.Н. Токарева и Е.А. Бухны. — М.: Бином, 1997.
3. Chan K.W. Acute lymphoblastic leukemia // Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. — 2002. — V. 32, № 2. — P. 40–49.
4. Майорова О.А., Нетребенко О.К., Шумилов П.В. Влияние полиморфных вариантов ферментных систем на развитие онкологических процессов (нутрициологические аспекты) // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2003. — Т. 2, № 1. — С. 45–48.
5. Чупова Н.В., Самочатова Е.В., Руднева А.Е. и др. Генетический полиморфизм тиопурин-S-метилтрансферазы в лечении детей с острым лимфобластным лейкозом // Гематология и трансфузиология. — 2005. — Т. 50, № 6. — С. 3–9.
6. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э. и др. Геном человека и гены «предрасположенности». Введение в предиктивную медицину. — СПб.: Интермедика, 2000.
7. Calvert H. An overview of folate metabolism: features relevant to the action and toxicities of antifolate anticancer agents // Semin Oncol. — 1999. — V. 26 (2 Suppl. 6). — P. 3–10.
8. Глотов А.С., Наседкина Т.В., Иващенко Т.Е. и др. Разработка биочипа для анализа полиморфизма генов системы биотрансформации // Молекулярная биология. — 2005. — № 39. — С. 403–412.
9. Вейр Б. Анализ генетических данных. Под ред. Л.А. Животовского и А.И. Пудовкина. — М.: Мир, 1995.
10. Krajcinovic M., Labuda D., Mathonnet G. et al. Polymorphisms in genes encoding drugs and xenobiotic metabolizing enzymes, DNA repair enzymes, and response to treatment of childhood Acute Lymphoblastic Leukemia // Clin Cancer Res — 2002. — V. 8. — P. 802–810.
11. Rocha J.C., Cheng C., Liu W. et al. Pharmacogenetics of outcome in children with acute lymphoblastic leukemia // Blood. — 2005. — V. 105, № 12. — P. 4752–4758.
12. Stanulla M., Schrappe M., Brechlin A.M. et al. Polymorphisms within glutathione S-transferase genes (GSTM1, GSTT1, GSTP1) and risk of relapse in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: a case-control study // Blood. — 2000. — V. 95, № 4. — P. 1222–1228.
13. Voso M.T., D'Alo F., Gumiero D. et al. The CYP1A1*2a allele is an independent prognostic factor for acute myeloid leukemia // Haematologica. — 2005. — V. 90, № 7. — P. 982–984.
14. Anderer G., Schrappe M., Brechlin A.M. et al. Polymorphisms within glutathione S-transferase genes and initial response to glucocorticoids in childhood acute lymphoblastic leukaemia // Pharmacogenetics. — 2000. — V. 10, № 8. — P. 715–726.
15. Celander M., Weisbrod R., Stegeman J.J. Glucocorticoid potentiation of cytochrome P4501A1 induction by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in porcine and human endothelial cells in culture // Biochem Biophys Res Commun. — 1997. — V. 232, № 3. — P. 749–753.
16. Infante-Rivard C., Labuda D., Krajcinovic M. et al. Risk of childhood leukemia associated with exposure to pesticides and with gene polymorphisms // Epidemiology. — 1999. — V. 10, № 5. — P. 481–487.
17. Papageorgiou G., Iliadis S., Botsoglou N. et al. Lipid peroxidation of rat myocardial tissue following daunomycin administration // Toxicology. — 1998. — V. 126, № 2. — P. 83–91.

Автор выражает большую признательность за неоценимый вклад в проведенное исследование А.С. Глову, Ж.М. Кожекбаевой, О.В. Макаровой, Т.В. Наседкиной.

Официальное издание Союза педиатров России. Издаётся с 2002 г.

Периодичность выхода: 6 раз в год (1 раз в 2 месяца), объём 104 стр. **Тираж 5 000 экземпляров**

Адрес редакции: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62, тел. (495) 132-72-04, e-mail: vsp@nczd.ru

- Оригинальные статьи
- Обзоры литературы
- Лекции
- Обмен опытом
- В помощь врачу
- Клиническое наблюдение
- Социальная педиатрия и организация здравоохранения
- Из истории медицины

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК

ЦЕЛЕВАЯ АУДИТОРИЯ

Педиатры, детские хирурги, детские диетологи, научные работники и преподаватели вузов, организаторы здравоохранения

Отдел рекламы: e-mail: rek@nczd.ru
rek1@nczd.ru
Телефон (495) 132-30-43



Главный редактор журнала –

Академик РАМН, председатель Исполкома Союза педиатров России, директор Научного центра здоровья детей РАМН
Баранов Александр Александрович

Е.В. Старовойтова, В.В. Ботвиньева, А.М. Федоров, В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе, А.С. Дарманян

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Сравнительная характеристика уровня лейкоцитоза, С-реактивного белка, прокальцитонина при дифференциальной диагностике острых тонзиллитов у детей

В ИССЛЕДОВАНИИ ОЦЕНИВАЛИ ДИАГНОСТИЧЕСКУЮ ЦЕННОСТЬ (ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ, СПЕЦИФИЧНОСТЬ, ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ И ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ЗНАЧЕНИЯ) СОДЕРЖАНИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ, КОНЦЕНТРАЦИИ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА И ПРОКАЛЬЦИТОНИНА В КРОВИ У ДЕТЕЙ С ЛИХОРАДКОЙ И СИМПТОМАМИ ОСТРОГО ТОНЗИЛЛИТА. ПРИВЕДЕНА СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДАННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ТОНЗИЛЛИТАХ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ. ОТМЕЧЕНО, ЧТО СОДЕРЖАНИЕ ЛЕЙКОЦИТОВ $10-15 \times 10^9/\text{л}$ НЕ ЯВЛЯЕТСЯ НАДЕЖНЫМ МАРКЕРОМ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ, С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК, КАК МАРКЕР БАКТЕРИАЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ, ОБЛАДАЕТ СРЕДНИМИ ЗНАЧЕНИЯМИ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И СПЕЦИФИЧНОСТИ, А ПРОКАЛЬЦИТОНИН ИМЕЕТ НАИБОЛЕЕ ВЫСОКИЙ ПОКАЗАТЕЛЬ СПЕЦИФИЧНОСТИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ОСТРЫЙ ТОНЗИЛЛИТ, ЛИХОРАДКА, ДЕТИ, ЛЕЙКОЦИТОЗ, С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК, ПРОКАЛЬЦИТОНИН.

45

Контактная информация:

Старовойтова Елена Владимировна,
врач отделения диагностики
и восстановительного лечения
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 967-14-21
Статья поступила 21.02.2007 г.,
принята к печати 07.06.2007 г.

Тонзиллит — воспаление миндалин, чаще вызываемое вирусами (аденовирусами, вирусами Эпштейна–Барр, Коксаки), а также β -гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), реже стрептококком группы С, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Mycoplasma pneumoniae*, *N. gonorrhoeae*, *C. diphtheriae*. У детей в возрасте до 4–5 лет в зимние месяцы заболевание обычно вызывают вирусы, БГСА чаще выявляют у детей старше 5 лет в зимне-весенний период [1, 2].

Тонзиллит относится к ЛОР-патологии, тем не менее, оториноларингологи чаще занимаются хроническими формами заболевания, в то время как с острыми тонзиллитами преимущественно сталкиваются педиатры, которые нередко испытывают существенные диагностические затруднения в данной группе детей. Независимо от окончательного диагноза симптомы в этой группе детей схожие: острое начало заболевания, фебрильная лихорадка, озноб, головная боль, боль в горле. При осмотре зева выявляют гиперемию и отечность миндалин, небных дужек, язычка, гнойный детрит, налеты. У части детей обнаруживают увеличение, иногда болезненность, региональных шейных лимфатических узлов [1, 3].

Ye.V. Starovoytova, V.V. Botvinieva, A.M. Fiodorov,
V.K. Tatchenko, M.D. Bakradze, A.S. Darmanian

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

**Comparative characteristics
of leukocytosis level,
C-reactive protein,
procalcitonin in differential
diagnostics of acute
tonsillites among children**

THE AUTHORS APPRAISED THE DIAGNOSTIC VALUE (SENSITIVITY, SPECIFICITY, POSITIVE AND NEGATIVE PROGNOSTIC VALUES) OF LEUKOCYTES, CONCENTRATION OF C-REACTIVE PROTEIN, PROCALCITONIN IN THE BLOOD OF CHILDREN WITH FEVER AND SYMPTOMS OF ACUTE TONSILLITIS. THEY PROVIDED COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THESE INDICES DURING TONSILLITISES OF VARIOUS AETIOLOGY. IT WAS STRESSED THAT THE CONCENTRATION OF LEUKOCYTES OF $10-15 \times 10^9/\text{l}$ WAS NOT A RELIABLE MARKER OF THE BACTERIAL INFECTION, WHILE C-REACTIVE PROTEIN AS A MARKER OF THE BACTERIAL INFLAMMATION HAD SOME AVERAGE SENSITIVITY AND SPECIFICITY VALUES AND PROCALCITONIN HAD THE HIGHEST SPECIFICITY.

KEY WORDS: ACUTE TONSILLITIS, FEVER, CHILDREN, LEUKOCYTOSIS, C-REACTIVE PROTEIN, PROCALCITONIN.

У детей с тонзиллитом в начале заболевания возможны жалобы на конъюнктивит; при осмотре у части детей наряду с лихорадкой и тонзиллитом обнаруживают умеренную гепато- и спленомегалию, афты на слизистой оболочке рта. Эти клинические данные помогают педиатру на ранних этапах заболевания заподозрить аденовирусную инфекцию, инфекционный мононуклеоз, синдром Маршалла. Тем не менее, у большинства детей этой группы клинический симптомокомплекс неспецифичен. В такой ситуации необходимы дополнительные методы исследования [2]. В Научном центре здоровья детей РАМН проведено исследование значения некоторых наиболее широко используемых в клинической практике маркеров бактериального воспаления при дифференциальной диагностике бактериальных и вирусных инфекций у детей с лихорадкой, в том числе при острых тонзиллитах.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включен 91 ребенок с острым тонзиллитом в возрасте 1–10 лет, половой состав существенно не различался. Дети находились на стационарном обследовании и лечении в диагностических отделениях Научного центра здоровья детей РАМН в период с 2002 по 2006 г. Лабораторные тесты проводили в лаборатории иммунологии и молекулярной диагностики Центра. Из исследования были исключены пациенты, получавшие антибактериальную терапию более 48 ч, перенесшие оперативное вмешательство, вакцинацию, а также с хронической или врожденной патологией [то есть с состояниями, которые могли способствовать изменению концентрации в крови С-реактивного белка (СРБ) и/или прокальцитонина (ПКТ)]. В день поступления пациентам проводили общий анализ крови, тесты на СРБ (методом полуколичественной латекс-агглютинации), ПКТ (методом *Brachms* PCT-Q — полуколичественный иммунохроматографический тест) и другие лабораторные и инструментальные исследования, необходимые для уточнения диагноза. Одним из критериев отбора был лабораторно или инструментально подтвержденный диагноз. При вирусных инфекциях исключали наличие бактериального воспаления с помощью микробиологических исследований отделяемого из зева, крови, мочи, кала.

Мы оценили диагностическую ценность (чувствительность, специфичность, прогностические значения) содержания лейкоцитов, СРБ, ПКТ, и по полученным данным определили пороговые значения с наилучшими показателями. Чувствительность — вероятность положительного результата у лиц с наличием искомого признака. Специфичность — вероятность отрицательного результата у лиц, не имеющих данного признака. Положительное прогностическое значение показывает, какова вероятность истинной патологии при получении положительного результата; отрицательное прогностическое значение показывает, какова вероятность отсутствия патологии при получении отрицательного результата.

Для определения диагностической ценности содержания лейкоцитов мы использовали данные всех детей, для оценки СРБ и ПКТ — данные 31 пациента. Дети, поступившие с признаками тонзиллита, были распределены следующим образом.

- ◆ Группа с небактериальной этиологией тонзиллитов:
 - аденовирусный тонзиллит — 36%;
 - инфекционный мононуклеоз — 16%;
 - синдром Маршалла — 13%.
- ◆ Группа с тонзиллитами бактериальной этиологией (в том числе стрептококковым) — 35%.

Для постановки диагноза мы использовали данные анамнеза, клинической картины, эффект проводимой на догоспитальном этапе антибактериальной терапии, результаты клинического анализа крови, вирусологических и бактериологических исследований отделяемого из зева, иммунологических исследований.

Стрептококковый тонзиллит диагностировали на основании высева стрептококка из зева и/или увеличения титра антистрептолизина-О при быстром положительном клиническом эффекте антибактериальной терапии только у 8 детей, что в целом соответствует доле этой формы среди всех тонзиллитов у детей преимущественно дошкольного и раннего возраста [2, 4].

Аденовирусная этиология тонзиллита была подтверждена у 35 детей на основании типичной картины фарингоконъюнктивальной лихорадки при отсутствии значимого бактериального высева из зева, при длительном (5–7 дней), хотя и неосложненном течении заболевания, отсутствии быстрого эффекта антибактериальной терапии при выделении аденовируса из носоглотки [5].

Диагноз инфекционного мононуклеоза (16 детей) при типичной клинической картине сомнений не вызывал; наличие атипичных мононуклеаров в крови, выделение вируса методом полимеразной цепной реакции из зева и/или специфических антител к вирусу Эпштейна–Барр класса IgM подтверждали диагноз. Тем не менее, характерные изменения крови имели место лишь у трети больных с данным заболеванием, а выявление вирусного антигена и/или исключение других возможных инфекций позволяло выставить диагноз инфекционного мононуклеоза со значительными оговорками (можно было лишь констатировать ассоциацию вируса Эпштейна–Барр, как и аденовируса, с соответствующей клинической картиной).

Синдром Маршалла (PFAPA, афтозный стоматит с лимфаденитом и фарингитом) диагностировали на основании анамнеза (рецидивирующие эпизоды с недостоверным и кратковременным эффектом антибактериальных препаратов), наличия определенного симптомокомплекса (лихорадка, лимфаденит, фаринготонзиллит, афты на слизистой оболочке ротовой полости в части случаев) и быстрого эффекта терапии преднизолоном с учетом отсутствия других очагов бактериальной инфекции [1]. Синдром выявлен у 8 детей.

У 24 детей был установлен диагноз «бактериальный тонзиллит»; при бактериологическом исследовании стрептококк у них не высеивался, но была выявлена другая патогенная флора (*Staphylococcus aureus* — 80%, *Haemophilus influenzae* — 8%, *Branhamella catarrhalis* — 2%).

Таким образом, диагностически значимым являлось микробиологическое исследование, которое позволяло исключить бактериальную природу тонзиллита, однако во всех случаях получаемые результаты исследования являются ретроспективными. К тому же они имеют значение лишь у детей, не получивших ни одной дозы антибактериального препарата. Вирусологические данные, свидетельствующие о наличии вируса, лишь косвенно доказывают его роль в этиологии; титры антител в парных сыворотках позволяют поставить ретроспективный диагноз. Синдром Маршалла также подтверждается при дальнейшем наблюдении (быстрый эффект глюкокортикоидов при повторных эпизодах).

Необходимость постановки этиологического диагноза тонзиллита обуславливается не только необходимостью решения вопроса о целесообразности антибактериальной терапии, но проблемой выбора препарата. Известно, что назначение аминопенициллинов при инфекционном

мононуклеозе у детей вызывает токсико-аллергическую сыпь, тогда как при стрептококковом тонзиллите эти антибиотки являются препаратом выбора [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Мы представили наиболее значимые данные по сравнимым маркерам бактериального воспаления (содержание лейкоцитов, СРБ, ПКТ). Значение анализа крови для диагностики тонзиллита как такового второстепенно, однако для этиологической диагностики весьма желательно. В большинстве случаев содержание лейкоцитов в крови как при бактериальном, так и небактериальном тонзиллите составляло $9-12 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ — $15-20$ мм/ч (реже до $40-50$ мм/ч). Как видно из табл. 1, результаты общего анализа крови имели лишь дополнительное диагностическое значение, так как лейкоцитоз выше $10 \times 10^9/\text{л}$ наблюдали при 69% небактериальных тонзиллитов, особенно часто (74%) при формах, ассоциированных с аденовирусной инфекцией. По мнению ряда авторов лейкоцитоз при аденовирусном тонзиллите может свидетельствовать об активации условно патогенной бактериальной флоры. С другой стороны, в литературе есть данные о том, что и сама аденовирусная инфекция может обуславливать лейкоцитоз, в том числе более $15 \times 10^9/\text{л}$ [5, 6]. В наших наблюдениях такой лейкоцитоз был выявлен у четверти детей с небактериальными и у половины детей с бактериальными тонзиллитами (у 62% со стрептококковыми). Как видно из табл. 2, ни лейкоцитоз более $10 \times 10^9/\text{л}$, ни лейкоцитоз более $15 \times 10^9/\text{л}$ не обладал достаточно вы-

сокой чувствительностью, специфичностью и положительным прогностическим значением; единственный относительный надежный показатель — отрицательное прогностическое значение лейкоцитоза более $10 \times 10^9/\text{л}$, отсутствие которого с достаточной вероятностью исключает бактериальную этиологию тонзиллита. Высокий лейкоцитоз при аденовирусной инфекции и мононуклеозе можно считать закономерным, так что при наличии соответствующей клинической картины (выраженные катаральные симптомы, наличие в анамнезе конъюнктивита, отсутствие эффекта от антибактериальной терапии на догоспитальном этапе, наличие специфических мононуклеаров) такие случаи не следует трактовать как смешанную вирусно-бактериальную инфекцию [3]. Тем не менее, при наличии длительной лихорадки (до 10–12 дней), выраженного нарушения самочувствия, интоксикации, необходимо дополнительно исключить бактериальное воспаление, что стало основанием для изучения дополнительных маркеров воспаления. В связи с этим рассмотрена диагностическая ценность СРБ.

Как видно из табл. 3, в группе тонзиллитов небактериальной этиологии концентрация СРБ была высокой у половины детей, в основном за счет аденовирусного тонзиллита и синдрома Маршалла. Положительные и отрицательные прогностические значения концентрации СРБ более 30 мг/л и более 60 мг/л в этой группе также существенно не отличались. Концентрация СРБ более 30 мг/л обладала более высокой чувствительностью (73%), в то время

Таблица 1. Содержание лейкоцитов в крови у детей с острым тонзиллитом (n = 91)

Группа	Содержание лейкоцитов в периферической крови, $\times 10^9/\text{л}$			Всего
	5–10	10,1–15	15,1–20	
Тонзиллиты небактериальной этиологии	17 (29%)	28 (47%)	14 (24%)	59 (100%)
Синдром Маршалла	1 (12%)	5 (63%)	2 (25%)	8 (100%)
Аденовирусный тонзиллит	9 (26%)	18 (51%)	8 (23%)	35 (100%)
Инфекционный мононуклеоз	7 (44%)	5 (31%)	4 (25%)	16 (100%)
Стрептококковый тонзиллит		3 (38%)	5 (62%)	8 (100%)
Бактериальный тонзиллит	4 (15%)	9 (36%)	11 (45%)	24 (100%)

Таблица 2. Диагностическая ценность содержания лейкоцитов в крови для диагностики бактериальных тонзиллитов у детей

Лейкоцитоз, $\times 10^9/\text{л}$	Чувствительность, %	Специфичность, %	Положительное прогностическое значение, %	Отрицательное прогностическое значение, %
Более 10	88	31	41	82
Более 15	50	78	55	74

Таблица 3. Концентрация СРБ в крови у детей с лихорадкой и тонзиллитом (n = 31)

Группа	Концентрация С-реактивного белка, мг/л				Всего
	Менее 15	15–30	30–60	60 и более	
Тонзиллиты небактериальной этиологии	5 (25%)	5 (25%)	3 (15%)	7 (35%)	20 (100%)
Синдром Маршалла		1 (25%)		3 (75%)	4 (100%)
Аденовирусный тонзиллит	2 (18%)	3 (27%)	2 (18%)	4 (37%)	11 (100%)
Инфекционный мононуклеоз	3 (60%)	1 (20%)	1 (20%)		5 (100%)
Бактериальный тонзиллит		3 (27%)	3 (27%)	5 (46%)	11 (100%)

как концентрация СРБ более 60 мг/л имела большую специфичность (65%). В группе аденовирусных тонзиллитов 5 из 11 детей до госпитализации получали антибактериальные средства разных групп, у всех 5 антибиотик был заменен в силу неэффективности; противомикробная терапия дополнительно была назначена еще 3 пациентам (по тяжести состояния). 3 пациента получали антибактериальную терапию парентерально. Длительность лихорадки у всех больных составила более 5 сут (в 2 случаях — до 10 сут), что существенно отличалось от эффекта при бактериальных тонзиллитах. У 2 детей, получавших антибактериальную терапию до забора материалов для анализов, концентрация СРБ была низкой, у 3 других она составила более 30 мг/л. Поскольку содержание лейкоцитов и СРБ в этой группе обладало средними показателями чувствительности и

специфичности, возник вопрос, насколько ПКТ позволяет исключить бактериальное воспаление при вирусных заболеваниях или подтвердить диагноз бактериального тонзиллита. Из табл. 5 видно, что в 20% случаев вирусных тонзиллитов концентрация ПКТ достигала или превышала пороговый уровень (в основном за счет показателей при аденовирусной инфекции). Для более точной оценки значения ПКТ была рассчитана чувствительность, специфичность, положительное и отрицательное прогностические значения. Высокие показатели чувствительности и специфичности выявлены при концентрации ПКТ более 2 нг/мл. Это лучшие результаты по сравнению со степенью лейкоцитоза и концентрацией СРБ в данной группе. Максимальной специфичностью (95%) обладает концентрация ПКТ более 10 нг/мл, однако, при таком пороге чувствительность слишком низка (27%).

Таблица 4. Диагностическая ценность СРБ как маркера бактериальной инфекции у детей с острым тонзиллитом (n = 31)

СРБ, мг/л	Чувствительность, %	Специфичность, %	Положительное прогностическое значение, %	Отрицательное прогностическое значение, %
Менее 30	27	50	23	55
Более 30	73	50	44	77
Более 60	46	65	42	68

Таблица 5. Концентрация ПКТ у детей с острым тонзиллитом (n = 31)

Группа	Концентрация ПКТ в крови, нг/мл				Всего
	Менее 0,5	0,5–2	2–10	Более 10	
Тонзиллиты небактериальной этиологии	11 (55%)	5 (25%)	3 (15%)	1 (5%)	20 (100%)
Синдром Маршалла	2 (50%)	1 (25%)	1 (25%)		4 (100%)
Аденовирусный тонзиллит	4 (36%)	4 (36%)	2 (18%)	1 (9%)	11 (100%)
Инфекционный мононуклеоз	5 (100%)				5 (100%)
Бактериальный тонзиллит	1 (9%)	2 (18%)	5 (46%)	3 (27%)	11 (100%)

Таблица 6. Диагностическая ценность ПКТ как маркера бактериальной инфекции у детей с острым тонзиллитом (n = 31)

ПКТ, нг/мл	Чувствительность, %	Специфичность, %	Положительное прогностическое значение, %	Отрицательное прогностическое значение, %
Менее 0,5	9	45	8	47
Менее 2	27	20	16	33
Более 2	73	80	67	84
Более 10	27	95	75	70

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В случае подтвержденной вирусной этиологии инфекции с исключением очага бактериальной инфекции лейкоцитоз более 10×10⁹/л выявляют более чем в 70%. Таким образом, только лейкоцитоз более 15×10⁹/л можно считать пороговым, в то время как содержание лейкоцитов 10–15×10⁹/л часто наблюдают при тонзиллитах любой этиологии.

2. Повышение концентрации СРБ более 30 мг/л наблюдают как при бактериальном (73%), так и вирусном (50%) воспалении. Таким образом, данный показатель следует

считать маркером выраженности воспаления как такового, о чем также свидетельствуют его высокие уровни у детей с синдромом Маршалла. Чувствительность концентрации СРБ выше 30 мг/л как маркера бактериальной инфекции составляет 73%, а специфичность не превосходит таковую лейкоцитоза более 15×10⁹/л (50%). Сочетанное исследование этих 2 маркеров во многих случаях позволяет обоснованно начать антибактериальную терапию.

3. В большей степени нас интересовало насколько сравниваемые маркеры позволяют исключить бактериальное воспаление при вирусных заболеваниях, поэтому мы

оценили специфичность маркеров. Наибольшей специфичностью обладает ПКТ. Этот же маркер имеет самые высокие положительные и отрицательные прогностические значения (67 и 84% соответственно). Положительное прогностическое значение СРБ самое низкое (44%), лейкоцитоз обладает средним положительным прогностическим значением (55%), и таким же отрицательным прогностическим значением (74%), как и СРБ.

Таким образом, оценку результатов лабораторных исследований у больных с лихорадкой и симптомами острого тонзиллита для диагностики или исключения бактериального заболевания следует проводить, учитывая клиническую картину заболевания. При расхождении клинических данных с результатами клинического анализа крови и/или СРБ можно использовать определение концентрации ПКТ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Таточенко В.К. Практическая пульмонология детского возраста. Справочник (3-е издание). — 2006. — С. 75–82.
2. Балабанова Р.М. Диагностика и антибактериальная терапия острого стрептококкового тонзиллита. Справочник поликлинического врача, отоларингология. — М., 2005. — С. 342–344.
3. Свистушкин В.М. Эмпирическая антибактериальная терапия при острых воспалительных заболеваниях верхних отделов дыхательных путей // Рус. мед. журн. — 2005. — Т. 13, № 4. — С. 201–204.
4. Таточенко В.К. Педиатру на каждый день. Справочник по лекарственной терапии (четвертое издание) — М., 2005. — С. 120–126.
5. Elsammak M., Hanna H., Ghazal A. et al. Diagnostic value of serum procalcitonin and C-reactive protein in egyptian children with streptococcal tonsillopharyngitis // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2006. — V. 25, № 2. — P. 174–176.
6. Domingues O. Clinical presentation and characteristics of pharyngeal adenovirus infections // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2005. — V. 24, № 8. — P. 733–734.
7. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. — М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. — С. 175–181.

ПКТ

- Быстрая диагностика в любое время в любом госпитале
- Мониторинг течения заболевания и оценка эффективности терапии

В России зарегистрированы:

Полуколичественный экспресс-тест

BRAHMS PCT - Q

Количественный тест

BRAHMS PCT CIA



Успешная терапия тяжелой бактериальной инфекции и сепсиса под контролем прокальцитонина

Своевременно поставленный диагноз - верная тактика лечения



B-R-A-H-M-S Aktiengesellschaft
Neuendorfstr. 25 · 16761 Hennigsdorf/Germany
Phone: +49-3302-883-0 · Fax: +49-3302-883-100 · E-Mail: brahms@brahms.de
Internet: www.brahms.de · www.procalcitonin.com · www.kryptor.net

Эксклюзивный дистрибьютор в России:
ООО "Медикана Фарм". Тел./факс: 495-937 21 26, 980 78 53.
E-Mail: medikana@concord.ru



В.Н. Тимченко¹, Н.М. Калинина², И.В. Бабаченко¹, Е.Б. Павлова¹, Т.К. Стебунова¹, Е.В. Баракина¹

¹ Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

² Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины Министерства чрезвычайных ситуаций РФ, Санкт-Петербург

Клинико-иммунологическая эффективность интерферона альфа-2 в комплексной терапии детей, больных затяжными рецидивирующими формами псевдотуберкулеза

ОБСЛЕДОВАНЫ 45 ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ 3–14 ЛЕТ С ЗАТЯЖНЫМИ РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ ФОРМАМИ ПСЕВДОТУБЕРКУЛЕЗА. 25 ЧЕЛОВЕК (55,6%) ПОЛУЧАЛИ СТАНДАРТНУЮ ТЕРАПИЮ, У 20 БОЛЬНЫХ (44,3%) ИСПОЛЬЗОВАЛИ ИНТЕРФЕРОН АЛЬФА-2. ПОКАЗАНО, ЧТО ВКЛЮЧЕНИЕ ИНТЕРФЕРОНА АЛЬФА-2 В КОМПЛЕКСНУЮ ТЕРАПИЮ ДЕТЕЙ С ПСЕВДОТУБЕРКУЛЕЗОМ ПРИВОДИТ К ЗНАЧИТЕЛЬНОМУ УМЕНЬШЕНИЮ ВЫРАЖЕННОСТИ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ОСНОВНЫХ СИНДРОМОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ (ИНТОКСИКАЦИИ, ЛИХОРАДКИ, ГЕПАТОМЕГАЛИИ, ЭКЗАНТЕМЫ, АРТРАЛГИИ, ГАСТРОЭНТЕРИТА). КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНТЕРФЕРОНА АЛЬФА-2 ПОДТВЕРЖДЕНА ПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ ДИНАМИКОЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ. ВЫЯВЛЕН ОТЧЕТЛИВЫЙ ПРОТИВОРЕЦИДИВНЫЙ ЭФФЕКТ ТЕРАПИИ: РЕЦИДИВЫ ОТМЕЧЕНЫ У 5% БОЛЬНЫХ ПО СРАВНЕНИЮ С 15% В ГРУППЕ ДЕТЕЙ, ПОЛУЧАВШИХ СТАНДАРТНУЮ ТЕРАПИЮ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ПСЕВДОТУБЕРКУЛЕЗ, ДЕТИ, ИНТЕРФЕРОН АЛЬФА-2.

Контактная информация:

Тимченко Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней у детей Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии
Адрес: 134100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел. (812) 295-26-55
Статья поступила 03.05.2007 г., принята к печати 14.06.2007 г.

Иерсиниозная инфекция (псевдотуберкулез, кишечный иерсиниоз) — серьезная эпидемическая и клиническая проблема. Псевдотуберкулез широко распространен во всех регионах Российской Федерации. Особенно высока заболеваемость в крупных городах. Псевдотуберкулез регистрируют у пациентов всех возрастных групп, однако среди заболевших преобладают дошкольники и школьники [1, 2]. По данным отдела эпидемического надзора территориального управления Федеральной Службы Роспотребнадзора Санкт-Петербурга, заболеваемость псевдотуберкулезом в 2005 г. составила 15,51 на 100 000 населения, среди детей в возрасте до 14 лет — 100,1 на 100 000 детского населения.

Для псевдотуберкулеза характерен полиморфизм клинических проявлений, это затрудняет раннюю диагностику и своевременное начало адекватной терапии, что, в свою очередь, ухудшает прогноз заболевания [3–5]. Частота обострений и рецидивов псевдотуберкулеза, по данным разных исследований,

V.N. Timchenko¹, N.M. Kalinina², I.V. Babachenko¹, Ye.B. Pavlova¹, T.K. Stebunova¹, Ye.V. Barakina¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical Academy

² All-Russian Center for Emergency and Medical Radiology, Ministry of Emergency Situations of the Russian Federation, Saint Petersburg

Clinical and immunological efficiency of interferon alpha-2 as a part of complex therapy of children, suffering from the lingering recurrent forms of pseudotuberculosis

THE RESEARCHERS HAVE EXAMINED 45 CHILDREN AGED BETWEEN 3 AND 14, SUFFERING FROM THE LINGERING RECURRENT FORMS OF PSEUDOTUBERCULOSIS. 25 CHILDREN (55,6%) RECEIVED SOME CONVENTIONAL THERAPY, WHEREAS 20 PATIENTS (44,3%) USED INTERFERON ALPHA-2. THE PRACTICE DEMONSTRATED THAT THE INTRODUCTION OF INTERFERON ALPHA-2 INTO THE COMPLEX THERAPY OF CHILDREN, SUFFERING FROM PSEUDOTUBERCULOSIS, LED TO A CONSIDERABLE DECREASE IN THE INTENSITY AND DURATION OF THE MAIN PSEUDOTUBERCULOSIS SYNDROMES (INTOXICATION, FEVER, HEPATOMEGALY, EXANTHEMA, ARTHRALGIA, GASTROENTERITIS). CLINICAL EFFICIENCY OF INTERFERON ALPHA-2 WAS CONFIRMED BY THE POSITIVE DYNAMICS OF IMMUNOLOGICAL INDICES. THE RESEARCHERS HAVE UNCOVERED A CLEAR ANTI-RECURRENT THERAPY EFFECT: RELAPSES WERE NOTED AMONG 5% OF PATIENTS IF COMPARED WITH 15% WITHIN A GROUP OF CHILDREN, WHO RECEIVED THE CONVENTIONAL THERAPY.

KEY WORDS: PSEUDOTUBERCULOSIS, CHILDREN, INTERFERON ALPHA-2.

составляет от 10 до 60% [6, 7]. По мнению Л.М. Исаковой [8], рецидивирующее течение как характерная особенность псевдотуберкулеза определяется биологическими свойствами возбудителя, обладающего антифагоцитарной устойчивостью, а также особенностями нефагоцитарного типа резистентности организма. В последние годы все чаще регистрируют случаи хронического течения псевдотуберкулеза, частота хронизации процесса достигает 2,5–7,2% [1, 6].

В последнее время появляется все больше данных, что именно состояние иммунной системы во многом определяют течение и исход заболевания. Кроме того, в современных условиях наблюдают рост частоты аутоиммунных заболеваний (реактивные артриты, гломерулонефриты и др.), ассоциированных с иерсиниозной инфекцией. По данным Г.П. Сомова и соавт. (2001), 66–90% больных иерсиниозом являются носителями HLA B-27 антигенов, которые ассоциируются с заболеваниями аутоиммунного генеза [2, 5]. Стандартная антибактериальная терапия, как показывает клинический опыт, не предотвращает развитие обострений и рецидивов, затяжных и хронических форм заболевания. Более того, ряд исследователей указывают на иммуносупрессивное действие антибиотиков и не рекомендуют их применение при легких формах псевдотуберкулеза [5, 7].

Все вышеизложенное свидетельствует о необходимости поиска новых подходов к лечению иерсиниозной инфекции. В частности, представляется целесообразным изучение возможности включения иммуномодулирующих препаратов в схемы комплексной терапии больных псевдотуберкулезом.

В настоящее время в практической медицине широко применяют препараты интерферонов. Интерфероны были открыты в 1957 г. Айзексом и Линденманом как факторы, определяющие невосприимчивость биологической системы к повторному заражению вирусом [9]. По составу и происхождению выделяют 3 основных класса интерферонов — α , β , γ . Интерферон α оказывает противовирусный, противомикробный, антипролиферативный, иммуномодулирующий, а также радиопротекторный эффекты. Под воздействием интерферона α в организме усиливаются активность естественных киллеров, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, фагоцитарная активность, дифференцировка В-лимфоцитов, экспрессия антигенов гистосовместимости 1-го и 2-го классов (МНС I и II). Интерферон α участвует в процессах элиминации возбудителя, предупреждении заражения и возможных осложнений [10]. Именно интерферон α (интерферон альфа-2) входит в состав препарата Виферон, разрешенного для использования у детей, в том числе и новорожденных.

Изначально препараты интерферонов применяли для лечения вирусных заболеваний (грипп, вирусные гепатиты, герпес, клещевой энцефалит и др.). В дальнейшем, с учетом выраженного иммуномодулирующего действия интерферонов, их стали успешно применять при многих бактериальных и протозойных инфекциях (бактериальные и грибковые менингиты, сепсис, хламидиоз, уреаплазмоз и др.), аллергической патологии, аутоиммунных заболеваниях (ревматоидный артрит, гломерулонефриты и др.).

Комплексный состав (рекомбинантный интерферон альфа-2, витамин Е и аскорбиновая кислота) и удобная лекарственная форма (ректальные суппозитории) делают «Виферон» препаратом выбора в педиатрии. В сочетании с мембраностабилизирующими составляющими противовирусная активность интерферона альфа-2 возрастает в 10–14 раз, усиливается его иммуномодулирующее дейст-

вие на Т и В лимфоциты. Для препарата не характерны побочные эффекты (лихорадка, гриппоподобные явления), возникающие при парентеральном введении других препаратов интерферонов. Все это позволяет предположить, что использование интерферона альфа-2 в терапии псевдотуберкулеза у детей может повысить ее эффективность без увеличения риска побочных эффектов.

Цель исследования — изучение эффективности интерферона альфа-2 в комплексной терапии затяжных рецидивирующих форм псевдотуберкулеза у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили в 2000–2005 гг. на базе инфекционной клиники Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии. Под наблюдением находились 45 детей с затяжными рецидивирующими формами псевдотуберкулеза в возрасте 3–14 лет, получавшие стандартную (антибактериальную, симптоматическую) терапию.

Большинство пациентов поступали в клинику в первые дни рецидива псевдотуберкулеза. У 27 детей (60%) диагностирована комбинированная форма псевдотуберкулеза, у 11 (25%) — экзантемная форма, у 5 (10%) — артралгическая, у 2 (5%) — абдоминальная. Среднетяжелая форма заболевания выявлена у 95% детей, тяжелая — у 5%. В 20% случаев заболевание осложнилось развитием узловой эритемы.

Все пациенты получали антибактериальную терапию (последовательно двумя препаратами) в течение 14 дней. У 55% больных применяли гентамицин (внутримышечно 3 мг/кг/сут), затем цефотаксим (внутримышечно 75 мг/кг/сут), у 45% — цефотаксим (внутримышечно 75 мг/кг/сут), затем хлорамфеникол (перорально 50 мг/кг/сут).

Пациенты были разделены на 2 группы. I-ю группу составили 20 больных, которые в дополнение к стандартной терапии получали интерферон альфа-2. 25 детей, получавшие только стандартную терапию, составили II-ю группу (контрольную). В обеих группах больные были сопоставимы по возрасту, тяжести и течению заболевания. Интерферон альфа-2 назначали в комбинации с антибиотиками на 2–3-й день госпитализации. Препарат вводили ректально в свечах 2 раза в сутки в 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 7-, 9-, 11-, 14-, 18-й дни от начала лечения. У детей до 7 лет разовая доза препарата составляла 150 000 МЕ, в возрасте 7–14 лет — 500 000 МЕ. Переносимость препарата была хорошей; побочные эффекты, в том числе аллергические реакции, не зарегистрированы.

Всем пациентам проводили клиническое обследование при поступлении в стационар и в динамике заболевания. Лабораторные исследования включали общий анализ крови и мочи, посевы кала для идентификации патогенной микрофлоры, а также анализы кала на гельминты и простейшие.

Для этиологической расшифровки диагноза (псевдотуберкулез) применяли иммуноферментный анализ с коммерческой тест-системой на псевдотуберкулезный антиген (в кале и моче); бактериологический метод с обогащением исследуемого материала при низкой температуре и использованием дифференциально-диагностических сред; серологические методы (реакция непрямой гемагглютинации и реакция агглютинации) для идентификации антигенов к *Yersinia pseudotuberculosis*.

Иммунологические исследования проводили в иммунологической лаборатории Всероссийского Центра экстренной и радиационной медицины МЧС под руководством

профессора Н.М. Калининой. У всех пациентов двукратно с интервалом в 20 дней определяли содержание CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺, CD25⁺, CD95⁺, HLAII⁺-клеток в крови, концентрацию интерферона α и интерлейкина 2 в сыворотке крови, а также способность лейкоцитов к продукции данных цитокинов.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием параметрических и непараметрических методов. Для всех видов статистического анализа критический уровень значимости составлял 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ гематологических и иммунологических показателей, полученных до начала терапии, выявил ряд отклонений от возрастных норм (рис. 1). У 32% детей отмечено повышение количества лейкоцитов в крови, у 60% — понижение. Относительное количество лимфоцитов было снижено почти у всех детей, абсолютную лимфопению выявили у 60% пациентов. Общее количество Т лимфоцитов (CD3⁺) было снижено у 83,3% детей, абсолютное количество Т хелперов (CD4⁺) — у 64%, относительное и абсолютное количество Т киллеров (CD8⁺) — у 70%. Количество В лимфоцитов (CD20⁺) было уменьшено у 80% детей. Повышение количества NK клеток обнаружено у 26,7% больных. Количество лимфоцитов, несущих рецептор к интерлейкину 2 (CD25⁺) было повышено у 50% детей, снижение — у 20%. У всех больных наблюдали уменьшение количества клеток, несущих маркер HLA II. У 76,7% детей

выявлено повышение относительного количества CD95⁺ лимфоцитов.

При исследовании цитокинового статуса до начала терапии выявлено снижение индуцированной продукции интерлейкина 2 у 60% детей, интерферона α — у 88% (рис. 2).

Полученные результаты позволяют предположить, что в ранние сроки рецидива псевдотуберкулеза происходит нарушение Т клеточного иммунного ответа. У всех пациентов с затяжным рецидивирующим течением псевдотуберкулеза выявлено снижение количества клеток с маркером HLA II, то есть нарушена эффективность представления антигена. Экспрессия рецепторов HLA II класса индуцируется интерфероном α , таким образом, снижение количества клеток с HLA II может быть отражением уменьшения продукции интерферона α , которое было выявлено у многих обследованных детей.

Полученные результаты подтверждают необходимость включения иммунокорректоров в комплексную терапию затяжных рецидивирующих форм псевдотуберкулеза у детей.

Эффективность интерферона альфа-2 оценивали на основании динамики клинических синдромов, лабораторных данных и показателей иммунограммы, а также по результатам диспансерного наблюдения за реконвалесцентами затяжных рецидивирующих форм псевдотуберкулеза.

В табл. 1 представлена сравнительная характеристика продолжительности основных клинических синдромов псевдотуберкулеза в двух группах больных. В I-й группе

Рис. 1. Влияние терапии интерфероном альфа-2 на показатели клеточного иммунитета у детей с затяжными рецидивирующими формами псевдотуберкулеза: а — до лечения; б — после лечения

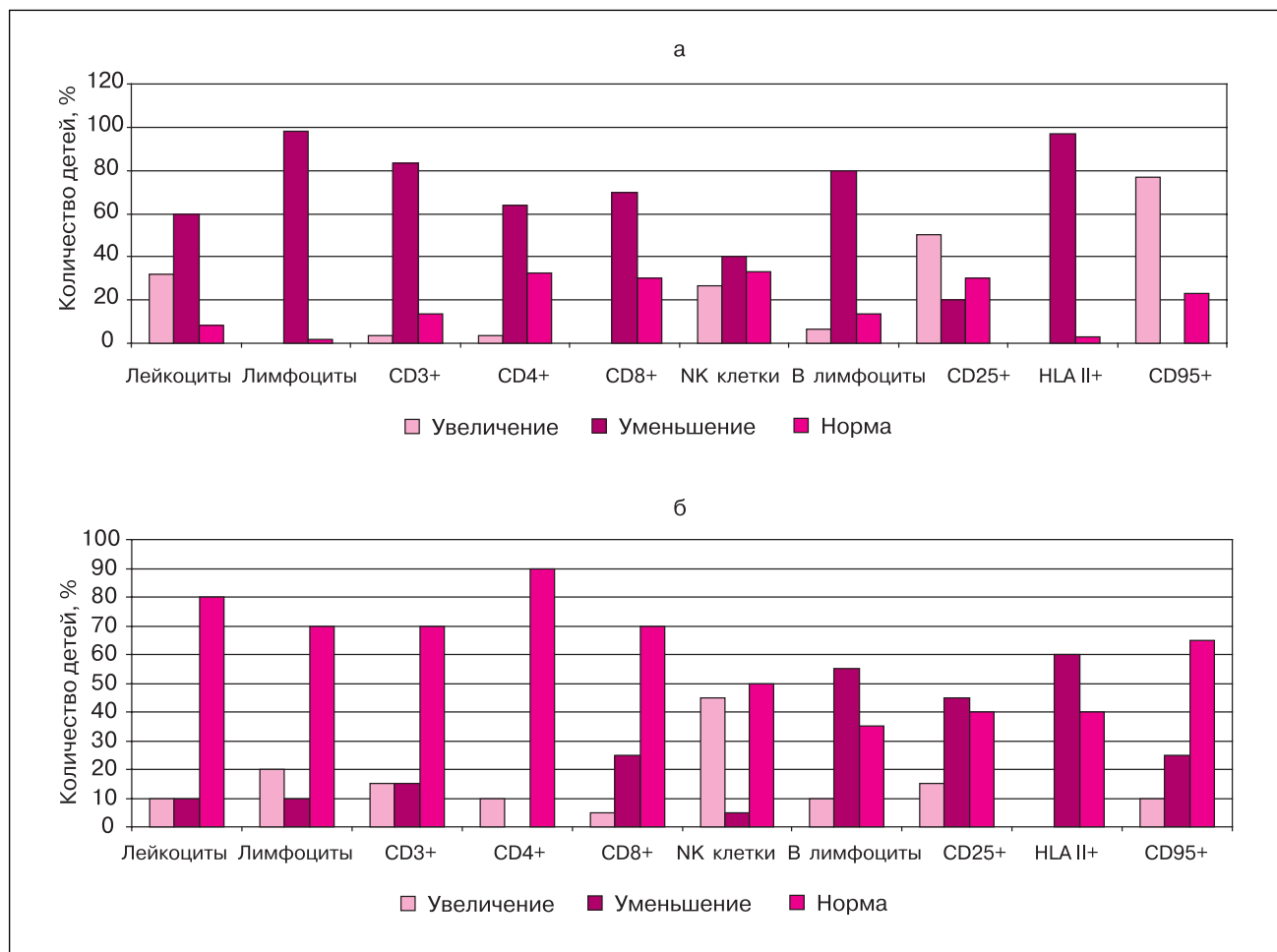
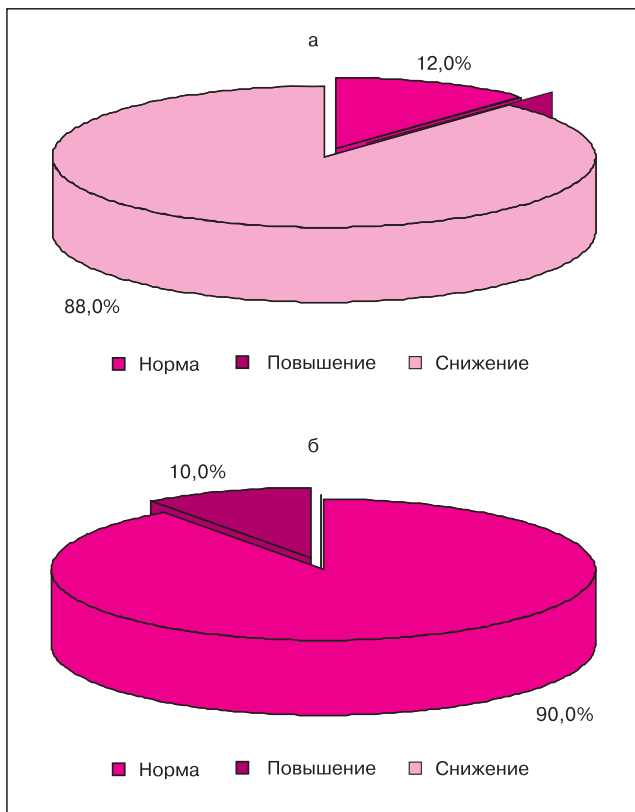


Рис. 2. Регуляторное влияние терапии интерфероном альфа-2 на уровень индуцированной продукции интерферона у детей с затяжными рецидивирующими формами псевдотуберкулеза: а — до лечения; б — после лечения



продолжительность периода интоксикации составила $2,2 \pm 0,1$ дня, во II-й — $4,8 \pm 0,2$ дня. Продолжительность лихорадки в группах также отличалась. У больных I-й группы на 2-е сут применения интерферона альфа-2 температура тела снижалась до субфебрильных значений. У 79,2% пациентов II-й группы фебрильная лихорадка сохранялась от 5 сут до 3-х нед. Средняя продолжительность лихорадки в I-й группе была почти в 3 раза меньше по сравнению со II-й группой ($2,9 \pm 0,3$ и $7,9 \pm 0,4$ сут соответственно). У больных I-й группы отмечена быстрая положительная динамика ряда патологических синдромов: размеры печени нормализовались через $3,2 \pm 0,2$ сут (во II-й группе — через $16,2 \pm 2,1$ сут); боли в пораженных суставах исчезли через $2,4 \pm 0,1$ сут (во II-й группе — через $4,6 \pm 0,5$ сут), продол-

жительность синдрома гастроэнтерита уменьшилась до $3,1 \pm 0,3$ сут (во II-й группе — $5,0 \pm 0,4$ сут); образование новых элементов узловой эритемы прекращалось через $2,5 \pm 0,02$ сут, болезненность узлов уменьшалась на 3-и сут комплексной терапии, а средняя продолжительность синдрома узловой эритемы сокращалась до $6,8 \pm 0,3$ дня, что в 2 раза меньше, чем во II-й группе ($14,4 \pm 0,9$ дня). Таким образом, включение интерферона альфа-2 в комплексную терапию затяжных рецидивирующих форм псевдотуберкулеза у детей приводило к значительному уменьшению выраженности и продолжительности основных синдромов заболевания.

Сравнительный анализ иммунограмм больных псевдотуберкулезом до и после терапии представлен на рис. 1. На фоне комплексной терапии с включением интерферона альфа-2 увеличилось количество пациентов с нормальным содержанием лейкоцитов в крови (80%). У 70% больных содержание лимфоцитов нормализовалось, до 20% возросло количество детей с лимфоцитозом. Прослеживалась четкая положительная динамика показателей Т-клеточного звена иммунитета: количество $CD3^+$ лимфоцитов увеличилось у 85% больных, полная нормализация содержания Т-лимфоцитов отмечена у 70% пациентов. Нормализацию количества $CD4^+$ лимфоцитов наблюдали у 90% детей, $CD8^+$ лимфоцитов — у 70%. Нормальное содержание В-лимфоцитов выявлено у 35% пациентов, NK-клеток — у 50%, повышение последнего показателя отмечено у 45% детей. Нормализацию количества HLA-II-клеток и $CD25^+$ лимфоцитов наблюдали у 40% пациентов. Содержание $CD95^+$ лимфоцитов было нормальным у 65% детей, пониженным — у 25% больных.

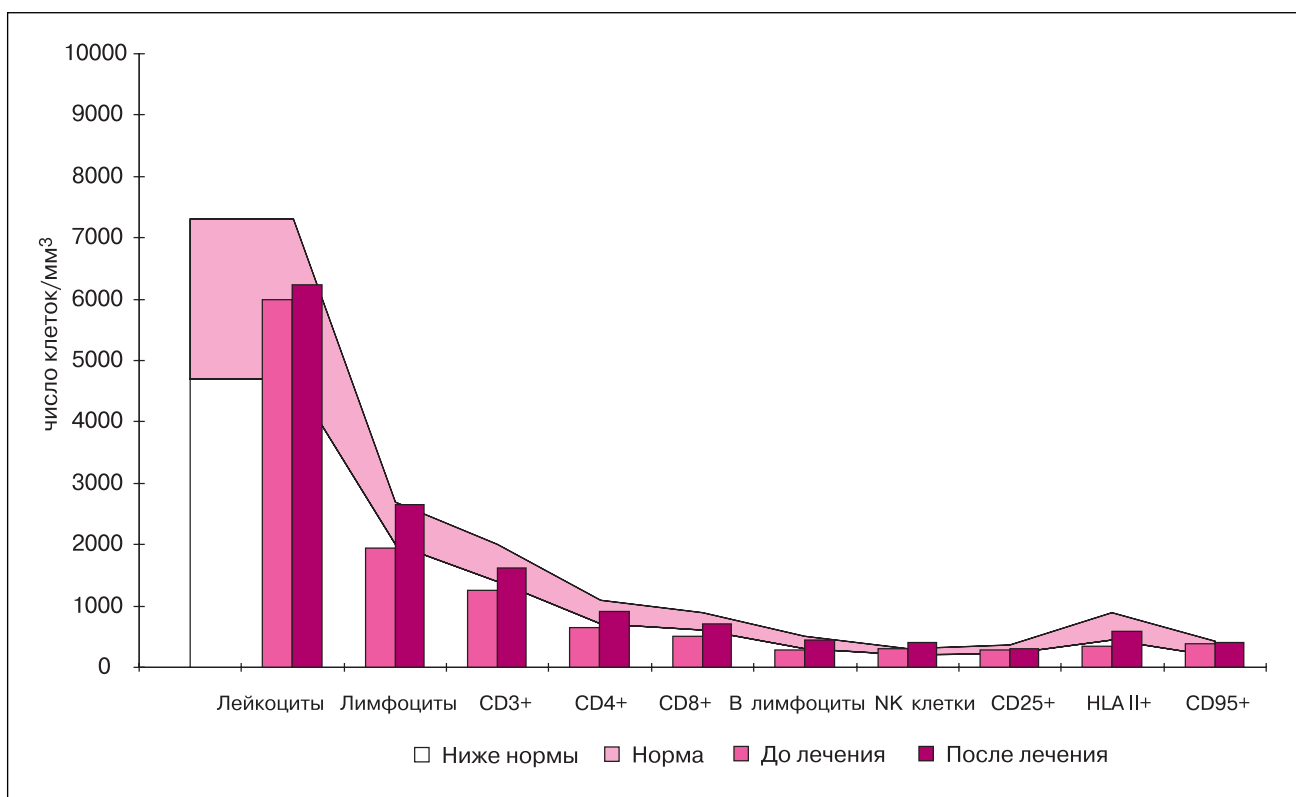
На рис. 3 представлена динамика средних значений абсолютных показателей гемограммы и субпопуляций лимфоцитов у больных затяжными рецидивирующими формами псевдотуберкулеза до и после иммунокорригирующей терапии. В контрольных иммунограммах наблюдали увеличение общего количества лимфоцитов ($p < 0,05$) и $CD3^+$ лимфоцитов ($p < 0,01$) по сравнению с исходным уровнем. У всех детей по сравнению с первым исследованием выявлено увеличение содержания $CD4^+$ лимфоцитов ($p < 0,05$), а также Т-киллеров. Абсолютное количество В-лимфоцитов, клеток, несущих маркеры HLA-II, $CD25^+$ и $CD95^+$ лимфоцитов нормализовалось у всех пациентов.

У 90% пациентов I-й группы при повторном исследовании цитокинового статуса выявлена нормализация индуцированной продукции интерферона α (рис. 2). У 10% больных наблюдали увеличение индуцированной продукции интер-

Таблица 1. Продолжительность основных клинических синдромов у детей, получавших комплексную терапию с интерфероном альфа-2 (I-я группа) и базисную терапию (II-я группа)

Синдромы	Продолжительность клинических синдромов, сут		Значение p
	I-я группа	II-я группа	
Интоксикация	$2,2 \pm 0,1$	$4,8 \pm 0,2$	$< 0,01$
Лихорадка	$2,9 \pm 0,3$	$7,9 \pm 0,4$	$< 0,001$
Гепатомегалия	$3,2 \pm 0,2$	$16,2 \pm 2,1$	$< 0,01$
Артралгия	$2,4 \pm 0,1$	$4,6 \pm 0,5$	$< 0,01$
Гастроэнтерит	$3,1 \pm 0,3$	$5,0 \pm 0,4$	$< 0,05$
Экзантема	$2,9 \pm 0,5$	$5,6 \pm 0,9$	$< 0,01$
Узловая эритема	$6,8 \pm 0,3$	$14,4 \pm 0,9$	$< 0,01$
Появление новых элементов узловой эритемы	$2,5 \pm 0,02$	$5,5 \pm 0,3$	$< 0,01$

Рис. 3. Влияние терапии интерфероном альфа-2 на показатели клеточного иммунитета (средние значения) у детей с затяжными рецидивирующими формами псевдотуберкулеза



ферона α . Выявлена прямая корреляционная связь между уровнем продукции интерферона α и содержанием лимфоцитов, а также Т лимфоцитов, Т хелперов, Т киллеров. Также выявлена прямая корреляционная связь между концентрацией интерферона α в крови и количеством HLA II-клеток. Так как продукция интерферона α осуществляется в основном активированными моноцитами/макрофагами, можно предположить, что активация клеток сопровождается повышением экспрессии как HLA I, так и HLA II («активированные маркеры»). Это значительно улучшает представление антигена, а усиление цитотоксической активности Т лимфоцитов и NK клеток способствует элиминации патогена (иерсиний). Можно предположить, что введение в организм экзогенного интерферона α способствовало улучшению представления антигена моноцитами/макрофагами, и, как следствие, происходило увеличение количества антигенспецифических Т клеток, что усиливало иммунный ответ на псевдотуберкулезную инфекцию.

Таким образом, эффективность применения интерферона альфа-2 подтверждается и положительной динамикой иммунологических показателей.

Важным положительным результатом включения интерферона альфа-2 в комплексную терапию затяжных рецидивирующих форм псевдотуберкулеза является существенный противорецидивный эффект. При диспансерном наблюдении за пациентами I-й группы рецидив инфекции отмечен только у одного больного (5%). Во II-й группе повторные рецидивы отмечены у 15% детей. У одного ребенка во II-й группе больных (девочка 12 лет) через 6 мес от начала заболевания установлен дебют системной красной волчанки.

В качестве иллюстрации воздействия комбинированной терапии с включением интерферона альфа-2 на динамику

синдромов псевдотуберкулеза приводим выписку из истории болезни ребенка с диагнозом: «Псевдотуберкулез, экзантемная форма, среднетяжелая форма, затяжное рецидивирующее течение».

Больной С., 4 года (история болезни № 2584).

Заболел остро 30 января 2001 г.: температура тела повысилась до $38,0^{\circ}\text{C}$, на коже лица, туловища, рук и ног появилась мелкоточечная розовая сыпь на гиперемированном фоне. Жаловался на боли в горле при глотании. Осмотрен врачом, поставлен диагноз «скарлатина». Назначено лечение ампициллином перорально. Через 2 дня самочувствие больного нормализовалось, сыпь угасла. Температура тела нормализовалась через 3 дня. На 16-й день болезни возникло повторное повышение температуры тела до $38,6^{\circ}\text{C}$. На 17-й день заболевания появилась экзантема. Больной был госпитализирован в инфекционную клинику СПбГПМА.

При осмотре в клинике состояние средней тяжести. Температура тела $37,9^{\circ}\text{C}$, сознание ясное. Жалобы на боли в левом ухе. Отмечена инъекция сосудов склер. На коже туловища, конечностей выявлена полиморфная: пятнисто-папулезная и мелкоточечная сыпь на гиперемированном фоне. На пальцах ног обнаружено крупнопластинчатое шелушение. Слизистые оболочки зева умеренно гиперемированы, гипертрофия небных миндалин первой степени. Язык «сосочковый». Лимфатические узлы не увеличены. При аускультации легких дыхание везикулярное. Тоны сердца ритмичные, ясные. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень увеличена на $+1,5$ см. Диурез не нарушен. Стул 1 раз в день, оформленный.

Лабораторные показатели: общий анализ крови — гемоглобин 135 г/л, эритроциты $4,2 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $10,1 \times 10^9$ /л, сегментоядерные нейтрофилы 46%, лимфоциты 33%, моноциты 13%, эозинофилы 8%, СОЭ 25 мм/ч;

биохимический анализ крови — билирубин общий 9 мкмоль/л, АЛТ 0,25 ммоль/л×ч, АСТ 0,14 ммоль/л×ч, общий белок 64 г/л, альбумины 41,7%, α₁-глобулины 8,8%, α₂-глобулины 19,4%, β-глобулины 14,8%, γ-глобулины 15,4%; общий анализ мочи — удельный вес 1 004, лейкоциты 1–2 в поле зрения. При бактериологическом исследовании кала обнаружена *Yersinia pseudotuberculosis*. Иммунологическое исследование проводили в динамике на 18-й и 45-й дни заболевания, субпопуляционный состав лимфоцитов представлен в табл. 2.

В иммунограмме, проведенной до терапии, выявлено снижение абсолютных и относительных количеств CD3⁺, CD8⁺, CD20⁺ лимфоцитов, снижение абсолютного количества CD4⁺, HLA II-клеток; повышение — CD25⁺ и CD95⁺ лимфоцитов. Исследуемые цитокины в сыворотке крови не обнаружены, индуцированная продукция интерлейкина 2 была на нижней границе возрастной нормы (10 ед/мин). Лечение начато на 17-й день заболевания: гентамицин внутримышечно 2 мг/кг/сут в течение 7 дней, затем цефотаксим внутримышечно 75 мг/кг/сут в течение 7 дней. Интерферон альфа-2 вводили на 18-, 19-, 20-, 21-, 22-, 24-, 26-, 28-, 31- и 35-й дни заболевания по 150 000 ЕД ректально 2 раза в сут. Отмечена хорошая переносимость препаратов. Самочувствие пациента улучшилось к концу второго дня введения интерферон альфа-2. На 4-й день лечения температура тела соответствовала норме. Синдром экзантемы исчез через 3 дня. Размеры печени нор-

мализовались на 4-е сут. Повторные лабораторные исследования проведены через 7 дней: клинический анализ крови — лейкоциты 6,6×10⁹/л, сегментоядерные нейтрофилы 35%, лимфоциты 52%, моноциты 10%, эозинофилы 3%, СОЭ 12 мм/ч; биохимический анализ крови — билирубин общий 11 мкмоль/л, АЛТ 0,32 ммоль/л×ч, АСТ 0,14 ммоль/л×ч; общий анализ мочи — удельный вес 1014, белок отрицательный, лейкоциты 0–1 в поле зрения.

В иммунограмме (45-й день болезни) выявлена нормализация показателей Т лимфоцитов, Т хелперов, Т киллеров, В лимфоцитов, положительная динамика количества CD25⁺ лимфоцитов и HLA II-клеток, сохранялось повышение относительного и абсолютного количества CD95⁺ лимфоцитов. Увеличилась концентрация интерферона α (80 пг/мл) и интерферона γ (130 пг/мл) в сыворотке крови. На 40-й день болезни ребенок выписан из стационара. В течение 3 мес пациент находился на диспансерном наблюдении. Рецидивов заболевания не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование интерферона альфа-2 в комплексной терапии детей с затяжными рецидивирующими формами псевдотуберкулеза способствует более быстрому клиническому выздоровлению и нормализации показателей иммунитета, а также уменьшает риск развития рецидивов заболевания.

Таблица 2. Иммунограмма больного С., 4 года (история болезни № 2584) до и после терапии интерфероном альфа-2

Показатели клеточного иммунитета	Норма		18-й день болезни		45-й день болезни	
	абс., ×10 ⁹ /л	%	абс., ×10 ⁹ /л	%	абс., ×10 ⁹ /л	%
CD3 ⁺	1800–3000	62–69	1066	56	2420	67
CD4 ⁺	1000–1800	30–40	1590	31	1373	38
CD8 ⁺	800–1500	25–32	438	23	1120	31
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	–	1–1,6	–	1,3	–	1,2
CD16 ⁺	200–600	8–15	286	15	578	16
CD20 ⁺	700–1300	21–28	381	20	759	21
CD25 ⁺	320–480	8–12	495	26	361	10
HLAII ⁺	1000–1520	27–38	476	25	867	24
CD95 ⁺	261–765	9–15	324	17	831	23

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Иванова В.В. Инфекционные болезни у детей: Учебное пособие // М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2002. — 928 с.
- Тимченко В.Н., Быстрыкова Л.В., Косенко И.М. Иерсиниозная инфекция / Инфекционные болезни у детей: учебник для педиатрических факультетов медицинских вузов: под ред. проф. В.Н. Тимченко. — 2-е изд. испр. и доп. — СПб.: СпецЛит, 2006. — С. 325–341.
- Гордеев А.В., Малашенкова В.Г., Седулина О.Ф. и др. Новое в диагностике и лечении псевдотуберкулеза у детей // Сб. «Новые технологии в терапии и профилактике инфекционных заболеваний у детей». — СПб., 2000. — 27 с.
- Лобзин Ю.В., Махнев М.В. Лечение псевдотуберкулеза у военных (научные основы и практические рекомендации) // Воен. мед. журнал. — 2001. — № 1. — С. 57–67.
- Сомов Г.П., Покровский В.И., Беседнова Н.Н., Антоненко Ф.Ф. Псевдотуберкулез. — М.: Медицина, 2001. — 253 с.
- Махнев М.В. Псевдотуберкулез: клинко-патогенетические и морфологические основы реабилитации военнослужащих: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1999. — 34 с.
- Стебунова Т.К. Дифференциальная диагностика и терапия затяжных рецидивирующих форм псевдотуберкулеза у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2003. — 20 с.
- Исакова Л.М., Жаворонков А.А., Антоненко Ф.Ф. Патология псевдотуберкулеза. — Владивосток, 1994. — 191 с.
- Малиновская В.В. Виферон — новый противовирусный и иммуномодулирующий препарат // Лечащий врач. — 1998. — № 1. — С. 34–37.
- Деленян Н.В., Ариенко Р.Ю., Мешкова Е.Н. ВИФЕРОН — новый противовирусный и иммуномодулирующий препарат для детей и взрослых / Руководство для врачей. — М.: ИНКО-ТНК, 2001. — 52 с.

А.С. Колбин

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Комментарий на статью Д.Ю. Белоусова «Экономический анализ вакцинопрофилактики гриппа у детей и подростков»



Ведущий рубрики:

Колбин Алексей Сергеевич,

доктор медицинских наук,
доцент кафедры аллергологии
и клинической фармакологии
факультета повышения квалификации
и последипломной подготовки
Санкт-Петербургской государственной
педиатрической медицинской академии
Адрес: 194100, Санкт-Петербург,
ул. Литовская, д. 2,
тел. 8901-320-26-97

Автором затронута важнейшая проблема современного здравоохранения — профилактика инфекций, вызываемых вирусами гриппа. Известно, что приблизительно 15% людей во всем мире заболевают гриппом ежегодно, а при эпидемиях — до 50%. Это приводит к более интенсивной работе врачей, увеличению общей госпитализации, уменьшению производительности труда, как по собственной болезни, так и по уходу за ребенком [1]. Кроме того, в таких группах, как дети и люди старше 65 лет, существует еще одна проблема — высокий риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, в том числе с недопустимо высокой летальностью [2]. Усилия ВОЗ и всей медицинской общественности направлены на предотвращение гриппа. Выделяют два основных подхода — этиотропную профилактику противогриппозными средствами и вакцинацию.

В настоящее время доступен целый ряд этиотропных противогриппозных средств, таких как амантадин, римантадин (блокаторы М2 ионных каналов), занамивир и осельтамивир (ингибиторы нейраминидазы), которые в клинических исследованиях показали свою эффективность для лечения и профилактики гриппа [3]. По данным мета-анализа, клиническая эффективность амантадина и римантадина при профилактике гриппа у здоровых взрослых (без тяжелых сопутствующих заболеваний, в том числе бронхолегочной системы) достигает 61% [4]. Для занамивира (не зарегистрирован на территории Российской Федерации) и осельтамивира показатели эффективности у здоровых взрослых схожи — 62 и 61% соответственно [5]. Показатели эффективности у детей ниже. Так, занамивир и осельтамивир у здоровых детей с лабораторно-подтвержденным гриппом уменьшает среднюю продолжительность болезни на 26% (36 ч) и снижают частоту осложнений [6].

В то же время, существуют ограничения к применению этиотропных противогриппозных средств. Так, клиническая эффективность зависит от целого ряда факторов: штамма вируса, времени назначения лекарственного средства (для профилактики надо использовать в первые сутки от начала эпидемии, для лечения — при первых признаках инфекции), возраста пациента, сопутствующей патологии. Обращает на себя внимание высокая частота побочных эффектов противогриппозных средств [3–6]. Существует проблема развития резистентности к этиотропным средствам, также нельзя забывать о возрастных ограничениях к их применению. Так, занамивир можно назначать с 7 лет, осельтамивир — для профилактики с 12 лет, для лечения — с 1 года.

В связи с этим перспективным представляется использование вакцинации, особенно у детей [7]. До недавнего времени кампании по иммунизации предназначались преимущественно для людей старше 65 лет, так как у них высокая частота осложнений гриппа. В настоящее время прослеживается тенденция к массовой вакцинации детей, а также, что важно, лиц, которые с ними наиболее часто общаются. Так, Американская академия педиатрии рекомендует вакцинировать здоровых детей в возрасте 6–23 мес [8]. Главные аргу-

A.S. Kolbin

Saint Petersburg State Pediatric Medical Academy

Comment on the article by D.Yu. Belousov — «Economic analysis of the flu vaccinal prevention among children and teenagers»

менты за иммунизацию детей этого возраста, а также детей, посещающих школу, — уменьшение общего количества больных гриппом, сокращение прямых расходов в больницах, снижение смертности пожилых лиц в семьях с детьми, заболеваемости среди работающего населения, частоты назначения антибиотиков.

В то же время, несмотря на ясные теоретические преимущества использования вакцин, по данным мета-анализа их эффективность у детей неоднозначна. Интересным представляются данные мета-анализа, проведенного на основе 51 клинического исследования, охватившего 263 987 детей [7]. При применении живых вакцин у детей старше 2 лет в рандомизированных клинических испытаниях эффективность достигала 79% (95% доверительный интервал (ДИ) — 48–92%). Инактивированные вакцины обладают меньшей эффективностью, чем живые вакцины — 59% (95% ДИ — 41–71%). В то же время, частота побочных эффектов при использовании живых вакцин выше, по сравнению с инактивированными. У детей в возрасте до 2 лет эффективность инактивированной вакцины была близка к таковой плацебо.

Выделяют несколько причин неудач при вакцинации против гриппа у детей в условиях реальной клинической практики. Следует отметить низкий уровень информированности населения и организаторов здравоохранения о важности вакцинации, а также отсутствие четкой программы по финансированию и денежным компенсациям вакцинации. Другой причиной может быть изменчивость вирусного генома в течение года.

Согласно современным рекомендациям по рациональной фармакотерапии, максимальная эффективность и минимальная токсичность методов профилактики или лечения должны сочетаться с наименьшей стоимостью лечения. Решить эти проблемы могут такие новые направления в клинической фармакологии, как фармакоэпидемиологические и клинко-экономические исследования. В то же время, результаты зарубежных исследований из-за разницы ценообразования переносить из страны в страну нельзя, а отечественных данных по профилактике гриппа в России нет.

Статья Д.Ю. Белоусова изложена по традиционной схеме клинко-экономического анализа (стандарты «Клинко-экономического исследования», общее положение ОСТ 91500.14.0001-2002), а основным методом исследования является моделирование с использованием данных собственного фармакоэпидемиологического исследования. Автор обосновывает актуальность темы, научную новизну и практическую значимость работы, определяет цель исследования. Подробно описана концепция вакцинопрофилактики в Российской Федерации и в развитых странах мира, приведены современные классификации вакцин против гриппа и показаны различия между ними, в том числе и по данным мета-анализа. Приведена методология фармакоэпидемиологического и клинко-экономического анализа. При статистической обработке полу-

ченных результатов использованы критерии значимости различий.

В результатах исследования в разделе фармакоэпидемиологический анализ приведена подробная характеристика средств, используемых врачами для лечения гриппа и острых респираторных вирусных инфекций. **Для клинической фармакологии в педиатрии крайне важным видится тот факт, что показана реальная модель использования лекарственных средств при гриппе у детей. Обращает на себя внимание целый ряд «особенностей» отечественной доказательной медицины.** Например, следует отметить ряд важных аспектов, касающихся группы иммуномодуляторов, которую получали 76% детей. **Только пролонгированная форма римантадина (Альгирем) относится к аллопатическим средствам, то есть к истинным лекарственным препаратам. Большинство остальных средств (Афлубин, Эхинацеи пурпурной трава (Иммунал) и др.) относятся либо к гомеопатическим препаратам, либо к пищевым добавкам.** Что касается арбидола, то какие-либо данные, удовлетворяющие критериям доказательной медицины, по данному препарату отсутствуют, хотя его широко используют в отечественной практике.

В разделе стоимость прямых затрат показано, что средняя стоимость лечения ребенка с гриппом или острой респираторной вирусной инфекцией составляет 3 000–4 000 рублей, а стоимость вакцины — 222 рубля за одну дозу. Наглядно показана структура прямых затрат при лечении гриппа и острых респираторных вирусных инфекций.

В обсуждении автор больше внимания уделяет заключительному анализу работы, сравнивает полученные результаты с литературными данными, указывает на ограничения моделирования, как метода клинко-экономического анализа. **Полученные автором результаты впервые в России обосновывают представления о роли фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических исследований для оптимизации профилактики и лечения гриппа у детей. С клинко-экономических позиций показано, что вакцинацию против гриппа необходимо проводить у детей, особенно младших возрастных групп, когда невозможно использовать современные этиотропные лекарственные средства. Полученные результаты следует внедрить в практическую деятельность органов здравоохранения субъектов Российской Федерации.**

Статья представляет собой завершенное научное исследование, оформлена в соответствии с современными требованиями, хорошо иллюстрирована, написана литературным языком и, несмотря на сложный материал, легко читается.

В заключении хотелось бы отметить, что если иммунизация у детей рекомендована как политика здравоохранения и государства, и необходимы крупномасштабные исследования, оценивающие все результаты и непосредственно сравнивающие типы рекомендуемых вакцин. Особенно данные исследования актуальны в группах детей младше 2 лет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fleming D. Managing influenza: amantadine, rimantadine and beyond // Int. J. Clin. Pract. — 2001. — V. 55, № 3. — P. 189–195.
2. Meier C., Napalkov P., Wegmuller Y. et al. Population-based study on incidence, risk factors, clinical complications and drug utilisation associated with influenza in the United Kingdom // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 2000. — V. 19, № 11. — P. 834–842.
3. Gilbert D., Moellering R., Epiopoulos G., Sande M. [editors]. The Sanford guide to antimicrobial therapy (thirty-seven edition). — USA. — 2007.
4. Jefferson T., Demicheli V., Di Pietrantonj C. et al. Amantadine and rimantadine for influenza A in adults. Cochrane Database Syst Rev. — 2006. — V. 2. — CD001169.

5. Jefferson T., Demicheli V., Di Pietrantonj C. et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. Cochrane Database Syst Rev. — 2006. — V. 3. — CD001265.
6. Matheson N., Harnden A., Perera R. et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. Cochrane Database Syst Rev. — 2007. — V. 1. — CD002744.
7. Smith S., Demicheli V., Di Pietrantonj C. et al. Vaccines for preventing influenza in healthy children. Cochrane Database Syst Rev. — 2006. — V. 1. — CD004879.
8. Committee on Infectious Diseases American Academy of Pediatrics. Red Book: 2006 Report. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics. — 2006.

Б.С. Белов, Т.П. Гришаева

Институт ревматологии РАМН, Москва

А-Стрептококковый тонзиллит: современные аспекты антибактериальной терапии

ПРОБЛЕМА ОСТРОГО ТОНЗИЛЛИТА, ВЫЗВАННОГО β -ГЕМОЛИТИЧЕСКИМ СТРЕПТОКОККОМ ГРУППЫ А (БГСА), ПОПРЕЖНЕМУ СОХРАНЯЕТ СВОЮ АКТУАЛЬНОСТЬ КАК ВО ВРАЧЕБНОМ, ТАК И В ОБЩЕМЕДИЦИНСКОМ ПЛАНЕ. В НАСТОЯЩЕЙ СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ ДАННЫЕ, СВИДЕТЕЛЬСТВУЮЩИЕ О «ВОЗРОЖДЕНИИ» ВЫСОКОВИРУЛЕНТНОЙ БГСА-ИНФЕКЦИИ И НАРАСТАНИИ ЧАСТОТЫ ОСЛОЖНЕНИЙ (ОСТРАЯ РЕВМАТИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА, СИНДРОМ ТОКСИЧЕСКОГО ШОКА), ОБОСНОВАНА НЕОБХОДИМОСТЬ РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ДАННОЙ ПАТОЛОГИИ. ДАНЫ ПРЕПАРАТЫ ВЫБОРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ФОРМ БГСА-ТОНЗИЛЛИТА — ПЕНИЦИЛЛИНЫ (АМОКСИЦИЛЛИН И ДР.) И ЦЕФАЛОСПОРИНЫ I-ГО ПОКОЛЕНИЯ (ЦЕФАДРОКСИЛ), А ПРИ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ β -ЛАКТАМНЫХ АНТИБИОТИКОВ — МАКРОЛИДЫ (СПИРАМИЦИН И ДР.). ПРИ НАЛИЧИИ ХРОНИЧЕСКОГО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО БГСА-ТОНЗИЛЛИТА, КОГДА ВЕРОЯТНОСТЬ КОЛОНИЗАЦИИ ОЧАГА ИНФЕКЦИИ МИКРООРГАНИЗМАМИ, ПРОДУЦИРУЮЩИМИ β -ЛАКТАМАЗЫ, ДОСТАТОЧНО ВЫСОКА, ПРИМЕНЯЮТ ИНГИБИТОР-ЗАЩИЩЕННЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ (АМОКСИЦИЛЛИН + КЛАВУЛАНОВАЯ КИСЛОТА) ИЛИ ЦЕФАЛОСПОРИНЫ II-ГО ПОКОЛЕНИЯ (ЦЕФУРОКСИМ). ЛИНКОЗАМИНЫ (ЛИНКОМИЦИН, КЛИНДАМИЦИН) ИСПОЛЬЗУЮТ В ТЕРАПИИ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО БГСА-ТОНЗИЛЛИТА КАК ПРЕПАРАТЫ РЕЗЕРВА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: β -ГЕМОЛИТИЧЕСКИЙ СТРЕПТОКОКК ГРУППЫ А, ОСТРЫЙ ТОНЗИЛЛИТ, ОСТРАЯ РЕВМАТИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА, АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ.

Контактная информация:

Белов Борис Сергеевич,
доктор медицинских наук,
заведующий лабораторией изучения
механизмов и коррекции аутоиммунитета
Института ревматологии РАМН
Адрес: 115522, Москва,
Каширское шоссе, д. 34а,
тел. (495) 114-44-58
Статья поступила 16.12.2006 г.,
принята к печати 22.03.2007 г.

Острый тонзиллит (ангина)* характеризуется острым воспалением одного или нескольких лимфоидных образований глоточного кольца (чаще — небных миндалин) и принадлежит к числу широко распространенных инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей.

Наиболее значимый бактериальный возбудитель острого тонзиллита — β -гемолитический стрептококк группы А (*Streptococcus pyogenes*, БГСА). Реже острый тонзиллит вызывают вирусы, стрептококки группы С и G, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae* (дифтерия), анаэробы и спирохеты (ангина Симановского–Плauta–Венсана), крайне редко — микоплазмы и хламидии [1].

БГСА передается воздушно-капельным путем. Вероятность заражения увеличивается при высокой обсемененности и тесном контакте. Источник инфекции — больные и, реже, бессимптомные носители. Характерна быстрота распространения инфекции, особенно в организованных коллективах. Поражаются преимущественно дети в возрасте 5–15 лет и лица молодого возраста. Точные данные официальной статистики по БГСА-инфекциям отсутствуют.

* В зарубежной литературе широко используют взаимозаменяемые термины «тонзиллофарингит» и «фарингит».

B.S. Belov, T.P. Grishayeva

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical
Sciences, Moscow

A-Streptococcal tonsillitis: modern aspects of antibacterial therapy

THE PROBLEM OF ACUTE TONSILLITIS CAUSED BY β -HEMOLYTIC GROUP A STREPTOCOCCUS IS STILL URGENT BOTH IN THE MEDICAL AND GENERAL PRACTICAL ASPECTS. THE PRESENT ARTICLE HIGHLIGHTS THE DATA, WHICH SHOWS «THE REBIRTH» OF THE HIGHLY VIRULENT β -HEMOLYTIC GROUP A STREPTOCOCCAL INFECTION AND GROWTH OF THE COMPLICATIONS FREQUENCY (ACUTE RHEUMATIC FEVER, TOXIC SHOCK SYNDROME). THE AUTHORS JUSTIFY THE NECESSITY IN RATIONAL ANTIBACTERIAL THERAPY AGAINST THIS PATHOLOGY. THE MEDICATIONS TO TREAT ACUTE FORMS OF β -HEMOLYTIC GROUP A STREPTOCOCCAL TONSILLITIS MAY BE CHOSEN AMONG THE FOLLOWING: PENICILLINS (AMOXICILLIN ET AL.) AND I GENERATION CEPHALOSPORINS (CEFADROXIL), WHILE IN CASE OF β -LACTAM ANTIBIOTIC INTOLERANCE THE CHOICE MAY BE SHIFTED TO MACROLIDES (SPIRAMYCIN ET AL.). IN THE EVENT OF CHRONIC RECURRENT β -HEMOLYTIC GROUP A STREPTOCOCCAL TONSILLITIS, WHEN CHANCES THAT BACTERIA, PRODUCING β -LACTAMASES, WILL COLONIZE THE NIDUS OF INFECTION, ARE RATHER HIGH, ONE SHOULD APPLY INHIBITOR PROTECTED PENICILLINS (AMOXICILLIN+CLAVULANIC ACID) OR II GENERATION CEPHALOSPORINS (CEFUROXIME). LINCOSAMINS (LINCOMYCIN, CLINDAMYCIN) ARE USED IN THERAPY AGAINST ACUTE AND CHRONIC β -HEMOLYTIC GROUP A STREPTOCOCCAL TONSILLITIS AS RESERVE MEDICATIONS.

KEY WORDS: β -HEMOLYTIC GROUP A STREPTOCOCCUS, ACUTE TONSILLITIS, ACUTE RHEUMATIC FEVER, ANTIBIOTIC THERAPY.

Тем не менее, как свидетельствуют результаты исследований из США, практически каждый ребенок, достигший 5-летнего возраста, имеет в анамнезе перенесенную БГСА-инфекцию глотки, а в возрасте 13 лет количество эпизодов заболевания достигает трех [2]. Наибольшую заболеваемость БГСА-тонзиллитом/фарингитом наблюдают ранней весной (рис. 1). Фарингиты, вызванные вирусом гриппа, коронавирусами, респираторно-синцитиальными вирусами, возникают преимущественно в осенне-зимний период.

К концу XX-го столетия произошли существенные изменения в эпидемиологии БГСА-инфекций и, что особенно важно, их тяжелых осложнений, обусловленных возрождением высоковирулентных А-стрептококковых штаммов, относящихся к серотипам М-1, М-3, М-5, и М-18. Последнее обстоятельство послужило одним из побудительных моментов того, что в середине 1980-х годов в США, стране, имевшей наиболее благоприятные медико-статистические показатели, разразилась вспышка острой ревматической лихорадки (ОРЛ) среди детей и молодых взрослых. Причем в большинстве случаев заболевали дети из семей, годовой достаток в которых превышал средний по стране (то есть имеющие отдельное жилище, полноценное питание, возможность своевременного получения квалифицированной медицинской помощи). Примечательно, что в большинстве случаев диагноз ОРЛ был поставлен с опозданием. Среди наиболее вероятных причин данной вспышки не последнюю роль сыграл и врачебный фактор. Как оказалось, многие молодые врачи никогда не видели больных с ОРЛ, не предполагали возможности циркуляции стрептококка в школьных коллективах, не знали о профилактическом значении пенициллина и часто вообще не знали, что при БГСА-тонзиллитах/фарингитах нужно применять антибиотики.

В конце 1980-х — начале 1990-х г. из США и ряда стран Западной Европы стали поступать сообщения о чрезвычайно тяжелой инвазивной БГСА-инфекции, протекающей с артериальной гипотензией, коагулопатией и полиорганной недостаточностью. Для обозначения этого состояния был предложен термин «синдром стрептококкового токсического шока» (*streptococcal toxic shock-like syndrome*) по аналогии со стафилококковым токсическим шоком. И хотя основными «входными воротами» для этой угрожающей жизни инфекции служили кожа и мягкие ткани, в 10–20% случаев заболевание ассоциировалось с первичным очагом, локализующимся в лимфоидных структурах носоглотки. Более того, при анализе инвазивных БГСА-инфекций в США в 1985–1992 гг. установлено, что кривые заболеваемости ОРЛ и синдромом токсического шока стрептококкового генеза были очень схожими как по времени, так и по амплитуде (рис. 2).

Рис. 1. Сезонная частота развития острых БГСА-тонзиллитов [3]

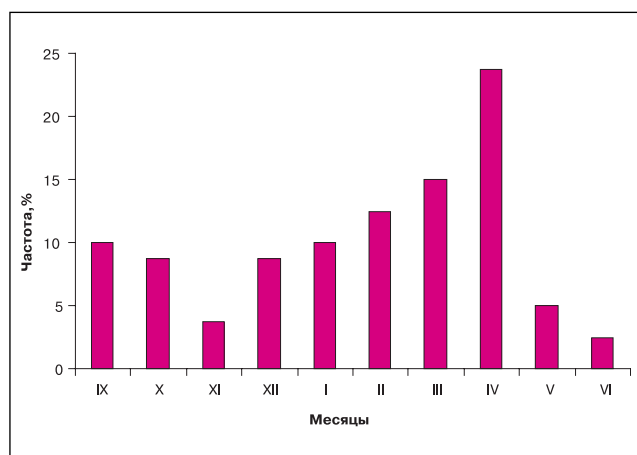
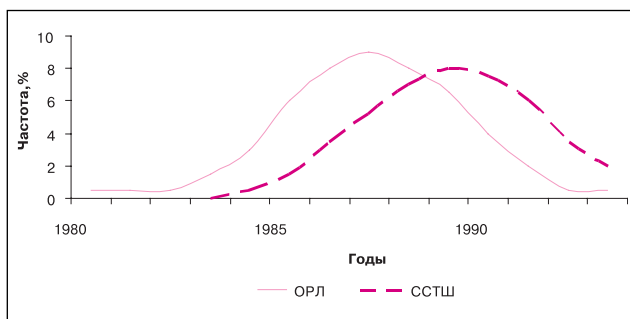


Рис. 2. Частота ОРЛ и синдрома стрептококкового токсического шока (ССТШ) в США [4]



Клиническая картина БГСА-тонзиллита хорошо известна и представлена в ряде публикаций, доступных для российских врачей [5–7]. В рамках данной статьи хотелось бы еще раз подчеркнуть, что диагноз БГСА-тонзиллита должен быть подтвержден микробиологическим исследованием мазка с поверхности миндалин и/или задней стенки глотки. Однако культуральный метод не позволяет дифференцировать активную инфекцию от БГСА-носительства, а современным экспресс-тестам, несмотря на их высокую специфичность, свойственна сравнительно низкая чувствительность, то есть отрицательный результат быстрой диагностики не исключает стрептококковую этиологию заболевания.

В настоящее время канадскими авторами [8] разработан и апробирован на большой группе пациентов клинический алгоритм, позволяющий при первом осмотре больного предположить наличие БГСА-инфекции глотки и, соответственно, решить вопрос о назначении эмпирической антимикробной терапии при невозможности выполнения микробиологического исследования (табл. 1).

Учитывая возможность спонтанного купирования клинической симптоматики БГСА-тонзиллита и выздоровления без каких-либо осложнений, некоторые врачи при курации таких больных совершенно необоснованно отдают предпочтение местному лечению (полоскание, ингаляции и т.д.) в ущерб системной антибиотикотерапии. Подобный подход представляется совершенно неправильным и даже вредным для больного из-за угрозы развития весьма серьезных последствий.

На сегодняшний день истинные причины упомянутого «возрождения» высоковирулентной БГСА-инфекции остаются полностью не раскрытыми. В связи с этим точный диагноз и обязательная рациональная антибиотикотерапия БГСА-тонзиллита (в том числе его малосимптомных

Таблица 1. Шкала McIsaac для диагностики БГСА-тонзиллита/фарингита [8, в модификации]

Критерий	Оценка, баллы
Лихорадка $\geq 38^{\circ}\text{C}$	1
Отсутствие кашля	1
Увеличение и болезненность подчелюстных лимфатических узлов	1
Отечность миндалин и наличие экссудата	1
Возраст:	
до 15 лет	1
15–45 лет	0
старше 45 лет	-1

Примечание:

Алгоритм назначения антибактериальной терапии (АБТ) при отсутствии условий для микробиологического исследования: 0–1 балл — АБТ не показана; 2 балла — АБТ по усмотрению врача; 3–5 баллов — АБТ.

форм) стали играть еще более важную роль как в контроле за распространением этих инфекций, так и в профилактике осложнений.

К одной из первых публикаций об успешном применении пенициллина G (бензилпенициллина) при БГСА-инфекции относится датированная 1948 г. работа из Дании [9]. Однако истинная значимость пенициллина была установлена несколькими годами позже в исследованиях, выполненных с привлечением солдат-новобранцев одной из баз ВВС США в штате Вайоминг. Применение депо-формы пенициллина G позволило добиться эрадикации БГСА из глотки у 93% пациентов. При этом частота развития ОРЛ среди лиц, пролеченных пенициллином, снизилась на 90% по сравнению с группой, не получавшей лечение [10, 11]. В конце 1950-х г. в клиническую практику была внедрена кислотоустойчивая лекарственная форма препарата (пенициллин V, феноксиметилпенициллин), что позволило проводить успешную терапию БГСА-инфекций глотки при пероральном приеме антибиотика. В дальнейшем эффективность и безопасность пенициллинов была подтверждена в многочисленных клинических исследованиях (табл. 2) с вовлечением большого количества пациентов (детей и взрослых).

Несмотря на то что БГСА по-прежнему сохраняет практически полную чувствительность к β -лактамам антибиотикам, в последние годы отмечают определенные проблемы в терапии тонзиллитов, вызванных этим микроорганизмом. По данным разных авторов, частота неудач пенициллинотерапии БГСА-тонзиллитов составляет 24–30% и даже достигает 38% (рис. 3). В качестве возможных причин этого явления называют следующие факторы.

- ◆ Низкая приверженность лечению (комплаентность). Известно, что более чем у половины пациентов на 4-й день болезни исчезает лихорадка и боль в горле, а концу 6-х суток клиническая симптоматика БГСА-тонзиллита купируется практически полностью. В связи с этим многие больные самостоятельно прекращают прием антибиотика. По существующим данным, при назначении стандартной 10-дневной схемы пенициллинотерапии на 9-е сут продолжали прием препарата всего лишь 8% больных [25]. Более того, анализ причин упомянутой вспышки ОРЛ в США позволил выявить, что в 10–15% случаев имело место несоблюдение сроков лечения пенициллином предшествовавшей заболеванию БГСА-инфекции глотки.

- ◆ Гидролиз пенициллина специфическими ферментами — β -лактамазами, которые продуцируются ко-патогенами (*S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и др.), присутствующими в глубоких тканях миндалин при хроническом тонзиллите (табл. 3). Известно, что у здоровых лиц миндалина в норме колонизированы ротоглоточной микрофлорой, представляющей приблизительно 100 различных видов микробов-комменсалов. При наличии хронического воспалительного процесса в миндалинах и под влиянием антибиотиков (особенно пенициллина) состав флоры ротоглотки претерпевает изменения, выражающиеся в нарастании числа штаммов бактерий, способных продуцировать β -лактамазы (феномен селективного прессинга). Показано, что к концу XX-го века частота выявления ко-патогенов, продуцирующих β -лактамазы, у детей с хроническим рецидивирующим тонзиллитом повысилась до 94% (рис. 4).

- ◆ Реинфицирование БГСА. Риск реинфекции особенно велик в закрытых и полужакрытых коллективах (детские сады, школы, училища, дневные стационары и т.д.) Сообщают, что реинфекция может развиваться при контакте как с инфицированным лицом, так и с контаминированными предметами. Среди 104 детей, получивших 10-дневный курс пенициллина по поводу БГСА-тонзиллита, А-стрептококки были выделены повторно на съемных ортодонтических

Таблица 2. Эффективность феноксиметилпенициллина (пенициллина V) при лечении БГСА-инфекций глотки

Суточная доза, мг (кратность)	Бактериологическая эффективность, %	Библ. источник
375 (3)	89	[12]
750 (3)	89	[13]
500 (2)	90	[14]
1000 (2)	87	[15]
750 (3)	86	
500 (2)	72	[16]
750 (3)	82	
750 (3)	92	[17]
1000 (4)	89	[18]
1000 (2)	94	

Таблица 3. Глубокая микрофлора миндалин при хроническом тонзиллите [26, в модификации]

Микроорганизм	Число штаммов
<i>Staphylococcus aureus</i>	27 (100)*
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6 (33)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	20 (90)
<i>Haemophilus influenzae</i>	33 (52)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	4 (100)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (100)
<i>Escherichia coli</i>	1 (100)
Всего	93 (76)

Примечание:

* В скобках указана частота штаммов, продуцировавших β -лактамазы, %.

Рис. 3. Частота неудач применения пенициллина при БГСА-инфекциях глотки

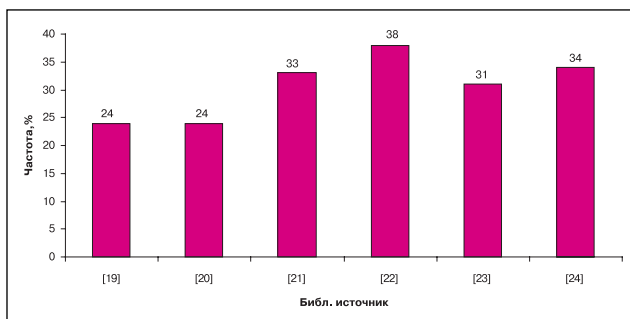
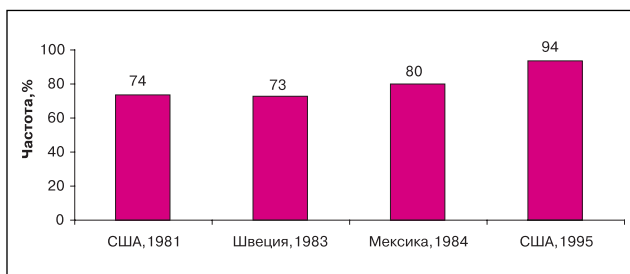


Рис. 4. Частота выделения ко-патогенов, продуцирующих β -лактамазы, при хроническом тонзиллите [27]



ких приспособлениях (19% случаев) и на зубных щетках (11% случаев). Авторы делают вывод, что упомянутые предметы, вероятно, могут быть источником реинфекции у некоторых больных [28].

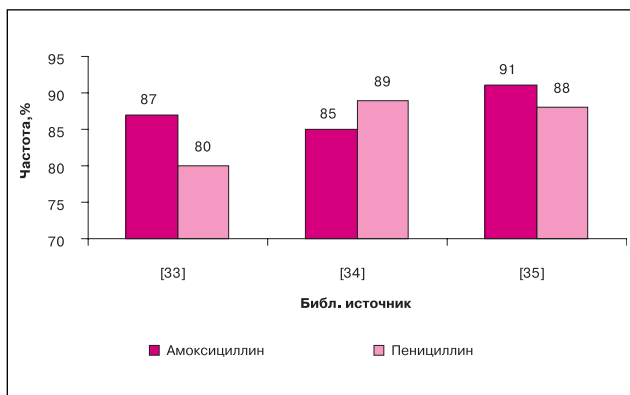
♦ Нарушение колонизационной резистентности. α -стрептококки, являющиеся представителями сапрофитной микрофлоры глотки, защищают последнюю от колонизации БГСА. Показано, что после курса антибиотикотерапии у больных, ротоглотку которых колонизировали α -стрептококками (с помощью спрея), отмечалась более низкая частота рецидивов БГСА-тонзиллита, чем в контрольной группе (2 и 23%, соответственно) [29]. Следовательно, бактерицидное действие пенициллина на α -гемолитические стрептококки может нарушить этот протективный механизм.

♦ Носительство БГСА. Увеличивающаяся частота неудач пенициллинотерапии может быть отражением нарастания в популяции носителей БГСА — лиц, у которых ротоглотка колонизирована А-стрептококками, но клинические симптомы инфекции отсутствуют. Распространенность БГСА-носительства среди школьников в регионах с умеренным климатом может достигать 20%, в то время как в жарких странах она превышает 40%. В одном исследовании частота БГСА-носительства среди здоровых детей составляла 2,5%, среди детей с инфекциями верхних дыхательных путей предположительно вирусной этиологии — 4,4%, среди детей с инфекцией верхних дыхательных путей с верифицированной вирусной этиологией — 6,9% [30].

♦ Феномен интернализации. В ряде исследований показано, что БГСА, являющиеся внеклеточными патогенами, могут проникать внутрь эпителиальных клеток слизистой оболочки дыхательных путей и таким образом быть защищенными от действия β -лактамов антибиотиков [31, 32]. Как видно из табл. 4, препараты пенициллинового ряда остаются средствами выбора при лечении острых форм БГСА-тонзиллита. Оптимальным препаратом из группы пероральных пенициллинов представляется амоксициллин, который по противострептококковой активности аналогичен ампициллину и феноксиметилпенициллину (рис. 5), но существенно превосходит их по своим фармакокинетическим характеристикам, отличаясь большей биодоступностью (95, 40 и 50% соответственно) и меньшей степенью связывания с сывороточными белками (17, 22 и 80% соответственно).

В конце минувшего столетия появились публикации, свидетельствовавшие о высокой клинко-бактериологической эффективности амоксициллина, который назначали по схеме, отличавшейся от рекомендуемых. В ходе сравнительного многоцентрового исследования, включавшего 321 ребенка с БГСА-тонзиллитом, применение амоксициллина в дозе 50 мг/кг/сут в 2 приема в течение 6 дней позволило достичь бактериологического излечения в 84% случаев, что практически совпадало с результатами пенициллинотерапии по стандартной 10-дневной схеме (85%) [36]. В аналогичном по дизайну исследовании с привлечением 342 взрослых больных с БГСА-тонзиллитом показатели эрадикации А-стрептококка из глотки при лечении амоксициллином в дозе 2000 мг/сут в 2 приема в течение 6 дней не отличались от таковых в группе 10-дневного лечения пенициллином и составили 92 и 93% соответственно [37]. Назначение амоксициллина в дозе 750 мг 1 раз в сут в течение 10 дней позволило достичь бактериологического излечения у 95% детей с БГСА-тонзиллитом; при стандартной пенициллинотерапии (750 мг/сут в 3 приема в течение 10 дней) успех сопутствовал в 89% случаев. По мнению авторов, указанная схема лечения амоксициллином представляется весьма перспективной и после подтверждения ее эффективности в дополнительных исследованиях с большим объемом клинического материала может стать равноценной альтернативой в антибиотикотерапии этой болезни [38].

Рис. 5. Сравнительная бактериологическая эффективность амоксициллина и феноксиметилпенициллина (пенициллина V) при БГСА-тонзиллите



Назначение ампициллина в пероральной форме для лечения БГСА-тонзиллита, а также инфекций дыхательных путей иной локализации в настоящее время большинством авторов признано нецелесообразным по причине неудовлетворительных фармакокинетических характеристик препарата (в первую очередь — низкой биодоступности). Применение феноксиметилпенициллина представляется оправданным только у младшего контингента больных, учитывая наличие лекарственной формы в виде суспензии, а также несколько большую комплаентность, контролируемую со стороны родителей, чего нельзя сказать о подростках.

Назначение однократной инъекции бензатина бензилпенициллина целесообразно в следующих ситуациях:

- низкая приверженность лечению (комплаентность);
- ОРЛ и/или хроническая ревматическая болезнь сердца в анамнезе у ближайших родственников;
- неблагоприятные социально-бытовые условия (фактор скученности);
- вспышки БГСА-инфекции в организованных коллективах;
- невозможность перорального приема.

Наряду с пенициллинами заслуживает несомненного внимания представитель пероральных цефалоспоринов I-го поколения цефадроксил, высокая эффективность которого в терапии А-стрептококковых тонзиллитов, а также хорошая переносимость подтверждены в многочисленных клинических исследованиях (рис. 6).

При непереносимости β -лактамов антибиотиков целесообразно назначение макролидов (спирамицина, азитромицина, рокситромицина, кларитромицина, мидекамицина), противострептококковая активность которых сопоставима с таковой пенициллина (табл. 5). Эти препа-

Рис. 6. Сравнительная бактериологическая эффективность цефадроксила и феноксиметилпенициллина (пенициллина V) при БГСА-тонзиллите

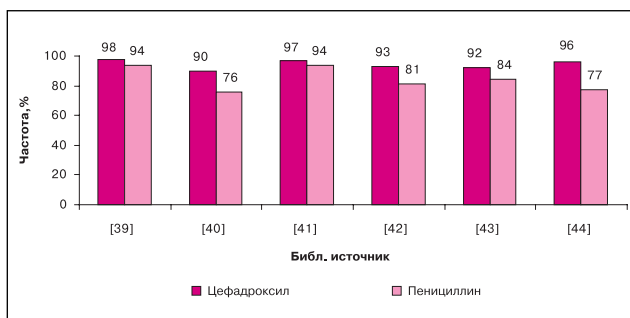


Таблица 4. Дозы и режим введения антибиотиков при остром БГСА-тонзиллите

Антибиотики	Суточная доза		Связь с приемом пищи	Длительность лечения, сут
	взрослые и дети старше 12 лет	дети до 12 лет		
Препараты выбора				
β-Лактамы				
Пенициллины				
амоксциллин	1,5 г в 3 приема	0,375 г в 3 приема (< 25 кг); 0,750 г в 3 приема (> 25 кг)	Независимо	10
феноксиметилпенициллин ¹	1,5 г в 3 приема	0,375 г в 2 приема (< 25 кг) 0,750 г в 2 приема (> 25 кг)	За 1 час до еды	10
бензатина бензилпенициллин ²	2,4 млн ЕД в/м	600 тыс. ЕД в/м (< 25 кг) 1,2 млн ЕД в/м (> 25 кг);	–	Однократно
Цефалоспорины				
цефадроксил	1 г в 2 приема	30 мг/кг в 1 прием	Независимо	10
При непереносимости β-лактамных антибиотиков				
Макролиды				
эритромицин ²	1,5 г в 3 приема	40 мг/кг в 3 приема	За 1 ч до еды	10
азитромицин	0,5 г — 1-й день, затем 0,25 г в 1 прием ³ или 0,5 г в 1 прием ⁴	12 мг/кг в 1 прием ³ , *** ⁵	За 1 ч до еды	5
спирамицин	6 млн ЕД в 2 приема	3 млн ЕД в 2 приема	Независимо	3
klarитромицин	0,5 г в 2 приема	15 мг/кг в 2 приема	Независимо	10
рокситромицин	0,3 г в 2 приема	5 мг/кг в 2 приема	За 15 мин до еды	10
мидекамицин	1,2 г в 3 приема	50 мг/кг в 2 приема	До еды	10
При непереносимости макролидов и β-лактамных антибиотиков				
Линкозамины				
линкомицин	1,5 г в 3 приема	30 мг/кг в 3 приема	За 1–2 ч до еды	10
клиндамицин	0,6 г в 4 приема	20 мг/кг в 3 приема	Запивать большим количеством воды	10

Примечание:

¹ Рекомендуется преимущественно для лечения детей, учитывая наличие лекарственной формы в виде суспензии.

² Для эритромицина характерно наиболее частое, по сравнению с другими макролидами, развитие побочных реакций, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта.

³ Схемы одобрены FDA.

⁴ Схема одобрена Фармкомитетом РФ.

⁵ Согласно последним данным [52], ранее одобренная Фармкомитетом РФ схема (10 мг/кг/сут в 1 прием в течение 3 дней, курсовая доза 30 мг/кг) значительно уступает по бактериологической эффективности как 5-дневной схеме (12 мг/кг/сут в 1 прием в течение 5 дней, курсовая доза 60 мг/кг), так и препаратам сравнения.

раты также обладают способностью создавать высокую тканевую концентрацию в очаге инфекции и хорошей переносимостью. Применение эритромицина — первого представителя антибиотиков данного класса — в настоящее время существенно снизилось, особенно в терапевтической практике, поскольку он наиболее часто, по сравнению с другими макролидами, вызывает нежелательные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, обусловленные его стимулирующим действием на моторику желудка и кишечника.

Следует отметить, что в конце XX-го века из Японии и ряда стран Европы стали поступать сообщения о нарастании резистентности БГСА к эритромицину и другим макролидам. В настоящее время приобретенная устойчивость БГСА к эритромицину распространена достаточно широко и в отдельных европейских регионах превышает 40% (рис. 7). Основные механизмы устойчивости (метилирование и активное выведение) представлены примерно в равной степени. На примере Финляндии было показано, что эта резистентность является управляемым процессом (рис. 8). После того как устойчивость БГСА к макролидам в этой стране достигла 19%, органы здравоохранения приняли ряд административных мер и провели широкую

разъяснительную кампанию среди населения. Это привело к двукратному снижению потребления макролидов и, как следствие, двукратному снижению частоты БГСА-штаммов, устойчивых к упомянутым антибиотикам. В России резистентность БГСА к макролидам колеблется от 4,8 (Центральный регион) до 14% (Урал) [59]. В литературе существуют сообщения о высокой эффективности 5-дневных курсов кларитромицина [61], цефурок-

Рис. 7. Резистентность БГСА к макролидам в Европе [53–59]

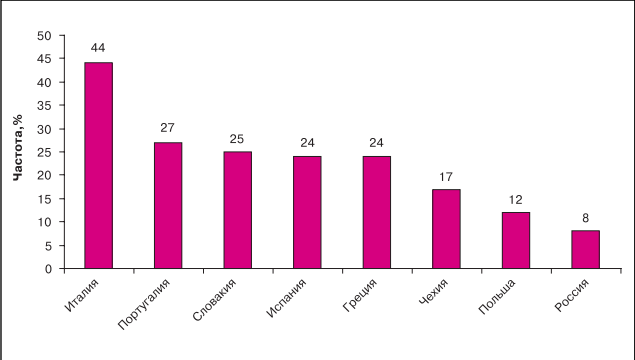
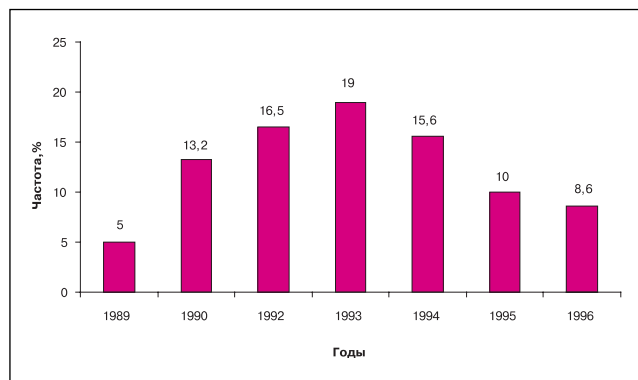


Таблица 5. Сравнительная эффективность макролидов при БГСА-тонзиллите

Препараты	Эффективность, %	Библ. источник
Эритромицин	98	[35]
Феноксиметилпенициллин (пенициллин V)	95	
Спирамицин	96	[45]
Феноксиметилпенициллин (пенициллин V)	98	
Азитромицин	90	[46]
Феноксиметилпенициллин (пенициллин V)	88	
Кларитромицин	89	[47]
Феноксиметилпенициллин (пенициллин V)	85	
Рокситромицин	84	[48]
Эритромицин	92	
Кларитромицин	88	[49]
Амоксициллин	86	
Азитромицин	96	[50]
Кларитромицин	97	
Азитромицин (10мг/кг/сут)	57	[51]
Азитромицин (20 мг/кг/сут)	94	
Феноксиметилпенициллин (пенициллин V)	84	

Рис. 8. Динамика резистентности БГСА к эритромицину в Финляндии [60]



сима [62], цефиксима [63] и других антибиотиков при лечении БГСА-тонзиллита у детей и взрослых. Однако результаты этих исследований еще не получили официального признания со стороны контролирующих организаций и, по мнению экспертов, должны быть подтверждены в ходе дальнейших крупномасштабных исследований с тщательной микробиологической верификацией и серологическим типированием выделенных БГСА-штаммов. Линкозамиды (линкомицин, клиндамицин) также обладают высокой противострептококковой активностью (табл. 6), но их назначают при БГСА-тонзиллите только при непереносимости как β -лактамов, так и макролидов. Широкое применение этих препаратов при данной нозологической форме не рекомендуется. Известно, что при частом применении пероральных пенициллинов чувствительность к ним со стороны зеленящих стрептококков, локализирующихся в ротовой полости, существенно снижается. Поэтому у данной категории пациентов, среди которых достаточное много больных с ревматическими пороками сердца, линкозамиды рассматриваются как препараты первого ряда для профилактики инфекционного эндокардита при выполнении различных стоматологических манипуляций.



ОРИГИНАЛЬНЫЙ АМОКСИЦИЛЛИН/КЛАВУЛАНАТ®
Аугментин®
Надежен, как верный друг



**Аугментин 2 раза в день –
полное выздоровление
от инфекций
без осложнений и рецидивов**

Краткая инструкция по применению препарата Аугментин®

Аугментин является комбинацией антибиотика амоксициллина и ингибитора бета-лактамаз клавулановой кислоты
Таблетки, покрытые оболочкой, и порошок для приготовления суспензии для приема внутрь.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ Амоксициллин - это полусинтетический пенициллин широкого спектра действия, активный в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Клавулановая кислота защищает амоксициллин от действия микробных ферментов бета-лактамаз, разрушающих пенициллины, и расширяет спектр его активности. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ** Инфекции дыхательных путей, урогенитального тракта, кожи и мягких тканей, инфекции в акушерстве и гинекологии, вызванные чувствительными к амоксициллину/клавуланату микроорганизмами. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ** Аугментин противопоказан пациентам с гиперчувствительностью к бета-лактамам антибиотикам в анамнезе, например, к пенициллинам и цефалоспорином. Аугментин противопоказан пациентам, у которых он ранее вызывал желтуху или нарушение функции печени. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** Режим дозирования устанавливается индивидуально в зависимости от возраста, массы тела, функции почек пациента, а также от степени тяжести инфекции. Взрослым и детям старше 12 лет (вес более 40 кг) - по 1 таблетке 875/125 мг внутрь 2 раза в сутки. Детям младше 12 лет - суспензии 200 мг (до года) и 400 мг (с года до 12 лет) в режиме дозирования 45 мг/кг в сутки в 2 приема (для лекарственных форм с соотношением амоксициллин:клавуланат = 7:1). Аугментин рекомендуется принимать в начале еды для оптимальной абсорбции и уменьшения возможных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Лечение не следует продолжать дольше 14 дней без пересмотра клинической ситуации. **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ** Побочные эффекты бывают преимущественно легкими и транзиторными. Со стороны желудочно-кишечного тракта возможны диарея, тошнота, рвота, иногда наблюдается умеренное бессимптомное повышение уровня АСТ и/или АЛТ, очень редко гепатит, холестатическая желтуха. Также возможны кандидоз кожи и слизистых оболочек, иногда - кожная сыпь, крапивница, головокружение, головная боль, очень редко - ангионевротический отек и анафилаксия. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ** Перед назначением терапии Аугментином следует тщательно собрать анамнез у пациентов для выяснения случаев гиперчувствительности к пенициллинам, цефалоспорином и другим аллергенам. У пациентов с нарушением функции почек должна проводиться коррекция доз препарата. Рекомендуется в процессе терапии наблюдать за функцией печени, почек и гематологическими показателями. Амоксициллин не следует назначать при подозрении на инфекционный мононуклеоз, поскольку у пациентов с этим заболеванием амоксициллин может вызывать кожную сыпь, что затрудняет диагностику заболевания. Суспензии содержат аспартам (источник фенилаланина), поэтому их следует применять с осторожностью при фенилкетонурии. **БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ** Как и все лекарственные средства, Аугментин не рекомендуется применять во время беременности, за исключением тех случаев, когда, по мнению врача, это необходимо. Аугментин можно применять во время грудного вскармливания. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ** Таблетки и порошок для приготовления суспензии хранить в сухом месте, недоступном для детей, при температуре не выше 25 °С. Приготовленную суспензию хранить при температуре 2-8 °С и использовать в течение 7 дней. Регистрационные номера: П № 015030/02-2003, П № 015030/04-2003, П № 015030/01-2003, П № 011997/01-2000

Просьба перед назначением препарата ознакомиться с полным вариантом инструкции.

Более подробную информацию можно получить в ЗАО "ГласкоСмитКляйн Трейдинг" по адресу: Россия, 121614, Москва, Бизнес-Парк "Крылатские Холмы" ул. Крылатская, дом 17, корпус 3, этаж 5, тел.: +7 (495) 777 89 00, факс: +7 (495) 777 89 01
Дата выпуска рекламного материала: июль 2007



Таблица 6. Сравнительная эффективность линкозамидов при БГСА-тонзиллите

Препараты	Эффективность, %	Библ. источник
Линкомицин	93	[64]
Феноксиметилпенициллин (пенициллин V)	89	
Линкомицин	92	[65]
Феноксиметилпенициллин (пенициллин V)	86	
Линкомицин	93	[66]
Феноксиметилпенициллин (пенициллин V)	79	
Клиндамицин	90	[67]
Феноксиметилпенициллин (пенициллин V)	82	
Клиндамицин	95	[68]
Феноксиметилпенициллин (пенициллин V)	89	
Клиндамицин	92	[69]
Феноксиметилпенициллин (пенициллин V)	88	

Как уже указывалось, при наличии хронического рецидивирующего БГСА-тонзиллита вероятность колонизации очага инфекции микроорганизмами, продуцирующими β-лактамазы, достаточно высока. В этих случаях целесообразно проведение курса лечения ингибитор-защищенными пенициллинами (амоксциллин + клавулановая кислота) или пероральными цефалоспоридами II-го поколения (цефуроксим), а при непереносимости β-лактамов антибиотиков — линкозамидами (табл. 7). Указанные антибиотики также рассматриваются как препараты второго ряда в случаях безуспешной пенициллинотерапии острого БГСА-тонзиллита (что чаще наблюдают при использовании феноксиметилпенициллина). Универсальной схемы,

обеспечивающей 100% элиминацию БГСА из носоглотки, в мировой клинической практике не существует.

Необходимо отметить, что применение тетрациклинов, сульфаниламидов, ко-тримоксазола и хлорамфеникола при БГСА-инфекции глотки в настоящее время не оправдано по причине высокой частоты резистентности и, следовательно, низких показателей эффективности терапии. Назначение ранних фторхинолонов (ципрофлоксацин, пefлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин) также не обосновано по причине низкой противострептококковой активности этих препаратов.

Несмотря на то, что появившиеся в последние годы новые антибактериальные средства существенно расширили возможности антимикробной терапии БГСА-тонзиллита, они не решили данную проблему полностью. В связи с этим многие исследователи возлагают большие надежды на вакцину, содержащую эпитопы М-протеинов высоковирулентных БГСА-штаммов, не вступающих в перекрестную реакцию с тканевыми антигенами человеческого организма. Недавно были опубликованы первые данные клинических испытаний 26-валентной вакцины, содержащей эпитопы М-протеинов так называемых «ревматогенных» штаммов БГСА, которые не вступали в перекрестную реакцию с тканевыми антигенами человеческого организма. Результаты исследований с участием 30 здоровых добровольцев показали, что созданная рекомбинантная вакцина против А-стрептококка стимулирует иммунный ответ без каких-либо признаков токсичности. По мнению создателей, она способна обеспечивать защиту против большинства А-стрептококковых штаммов, в том числе вызывающих острый тонзиллит, синдром стрептококкового токсического шока и некротизирующий фасциит [70].

Упомянутые результаты вселяют определенный оптимизм, но при этом возникает, как минимум, один вопрос: не приведет ли вызванная вакциной активация иммунной системы пациента к первичной или повторной атаке ОРЛ? Ответ, по всей вероятности, должен быть получен в дальнейших крупномасштабных проспективных исследованиях.

Таблица 7. Антибактериальная терапия рецидивирующего БГСА-тонзиллита (по рекомендациям IDCA, США)

Антибиотики	Суточная доза		Связь с приемом пищи	Длительность лечения, сут
	взрослые и дети старше 12 лет	дети до 12 лет		
Амоксициллин + клавулановая кислота*	500/125 3 раза в сут (1,875 г в 3 приема)	40 мг/кг в 3 приема	Независимо	10
Цефуроксим	0,5 г в 2 приема	20 мг/кг в 2 приема	Сразу после еды	10
Клиндамицин	0,6 г в 4 приема	20 мг/кг в 3 приема	Запивать большим количеством воды	10
Линкомицин	1,5 г в 3 приема	30 мг/кг в 3 приема	За 1–2 ч до еды	10

Примечание:

* Отечественные эксперты рекомендуют использовать амоксициллин + клавулановая кислота для двукратного приема (Аугментин) в следующих дозах: у детей старше 12 лет и взрослых — по 875/125 мг 2 раза в сут, у детей до 12 лет — из расчета 45 мг/кг массы тела в сут (Современные режимы дозирования пероральных аминопенициллинов (проект «ЭРА» — Экспертные рекомендации по антибиотикотерапии) // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. — 2004. — Т. 6, № 3. — С. 224–231).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bisno A.L. Acute pharyngitis: etiology and diagnosis // Pediatrics. — 1996. — V. 97 (suppl.). — P. 944–949.
2. Wannamaker L.W. Perplexity and precision in the diagnosis of streptococcal pharyngitis // Am. J. Dis. Child. — 1972. — V. 124. — P. 352–358.
3. Гришаева Т.П. Современный подход к антибактериальной терапии А-стрептококкового тонзиллита как основа первичной профилактики острой ревматической лихорадки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002. — 24 с.
4. Kaplan E.L. Global assessment of rheumatic fever and rheumatic heart disease at the close of the century. Influences and dynamics of populations and pathogens: a failure to realize prevention? // Circulation. — 1993. — V. 88 (4 Pt 1). — P. 1964–1972.
5. Богомилский М.Р. Детская оториноларингология. — М.: Гэотар-Медиа, 2006. — 432 с.
6. Насонова В.А., Белов Б.С., Стречунский Л.С. и др. Антибактериальная терапия стрептококкового тонзиллита (ангины) и фарингита // Рос. ревматология. — 1999. — Т. 4. — С. 20–27.

7. Белов Б.С. А-стрептококковый тонзиллит: клиническое значение, вопросы антибактериальной терапии // *Лечащий врач*. — 2002. — Т. 1–2. — С. 24–28.
8. McIsaac W.J., Goel V., To T., Low D.E. The validity of a sore throat score in family practice // *CMAJ*. — 2000. — V. 163, № 7. — P. 811–815.
9. Jersid T. Penicillin therapy in scarlet fever and complicating otitis // *Lancet*. — 1948. — V. 1. — P. 671–673.
10. Denny F.W., Wannamaker L.W., Brink W.R. et al. Prevention of rheumatic fever: treatment of the preceding streptococcal infection // *JAMA*. — 1950. — V. 142. — P. 151–153.
11. Wannamaker L.W., Denny F.W., Perry W.D. et al. Prophylaxis of acute rheumatic fever by treatment of the preceding streptococcal infection with various amounts of depot penicillin // *Am. J. Med.* — 1951. — V. 10. — P. 673–695.
12. Breese B.B., Disney F.A. Penicillin V treatment of beta-hemolytic streptococcal infections in children // *Arch. Dis. Child.* — 1956. — V. 92, № 1. — P. 20–23.
13. Stillerman M., Bernstein S.H. Streptococcal pharyngitis therapy // *Am. J. Dis. Child.* — 1964. — V. 107. — P. 35–46.
14. Rosenstein B.J., Markowitz M., Goldstein E. et al. Factors involved in treatment failures following oral penicillin therapy of streptococcal pharyngitis // *J. Pediatr.* — 1968. — V. 73, № 4. — P. 513–520.
15. Spitzer T.Q., Harris B.A. Penicillin V therapy for streptococcal pharyngitis: comparison of dosage schedules // *South Med. J.* — 1977. — V. 70, № 1. — P. 41–42.
16. Gerber M.A., Spadaccini L.J., Wright L.L. et al. Twice-daily penicillin in the treatment of streptococcal pharyngitis // *Am. J. Dis. Child.* — 1985. — V. 139, № 11. — P. 1145–1148.
17. Gerber M.A., Randolph M.F., DeMeo K. et al. Failure of once-daily penicillin V therapy for streptococcal pharyngitis // *Am. J. Dis. Child.* — 1989. — V. 143, № 2. — P. 153–155.
18. Krober M.S., Weir M.R., Themelis N.J., van Hamont J.E. Optimal dosing interval for penicillin treatment of streptococcal pharyngitis // *Clin. Pediatr. (Phila.)*. — 1990. — V. 29, № 11. — P. 646–648.
19. Ginsburg C.M., McCracken G.H. Jr, Steinberg J.B. et al. Treatment of Group A streptococcal pharyngitis in children. Results of a prospective, randomized study of four antimicrobial agents // *Clin. Pediatr. (Phila.)*. — 1982. — V. 21, № 2. — P. 83–88.
20. Kafetzis D.A., Liapi G., Tsolia M. et al. Failure to eradicate Group A beta-haemolytic streptococci (GABHS) from the upper respiratory tract after antibiotic treatment // *Int. J. Antimicrob. Agents*. — 2004. — V. 23, № 1. — P. 67–71.
21. McCarty J.M. Comparative efficacy and safety of cefprozil versus penicillin, cefaclor and erythromycin in the treatment of streptococcal pharyngitis and tonsillitis // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 1994. — V. 13, № 10. — P. 846–850.
22. Holm S.E. Reasons for failures in penicillin treatment of streptococcal tonsillitis and possible alternatives // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1994. — V. 13 (1 Suppl. 1). — P. 66–69.
23. Still J.G. Treatment of streptococcal pharyngitis in children with five days of azithromycin suspension. Proc. 34th Ann Meeting ICAAC. Orlando (Florida), 1994. Abstr.M67.
24. Roos K., Larsson P. Loracarbef versus phenoxymethylpenicillin in the treatment of recurrent streptococcal pharyngotonsillitis // *Scand. J. Infect. Dis.* — 1997. — V. 29, № 2. — P. 141–145.
25. Bergman A., Werner R. Failure of children to receive penicillin by mouth // *N. Engl. J. Med.* — 1963. — V. 268. — P. 1334–1338.
26. Brook I. Failure of penicillin to eradicate group A beta-hemolytic streptococci tonsillitis: causes and management // *J. Otolaryngol.* — 2001. — V. 30, № 6. — P. 324–329.
27. Brook I. The role of beta-lactamase producing bacteria and bacterial interference in streptococcal tonsillitis // *Int. J. Antimicrob. Agents*. — 2001. — V. 17, № 6. — P. 439–442.
28. Brook I., Gober A.E. Persistence of group A beta-hemolytic streptococci in toothbrushes and removable orthodontic appliances following treatment of pharyngotonsillitis // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 1998. — V. 124, № 9. — P. 993–995.
29. Roos K., Holm S.E., Grahm-Hakansson E., Lagergren L. Recolonization with selected alpha-streptococci for prophylaxis of recurrent streptococcal pharyngotonsillitis—a randomized placebo-controlled multicentre study // *Scand. J. Infect. Dis.* — 1996. — V. 28, № 5. — P. 459–462.
30. Pichichero M.E., Marsocci S.M., Murphy M.L. et al. Incidence of streptococcal carriers in private pediatric practice // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 1999. — V. 153, № 6. — P. 624–628.
31. Sela S., Barzilai A. Why do we fail with penicillin in the treatment of group A streptococcus infections? // *Ann. Med.* — 1999. — V. 31. — P. 303–307.
32. Kaplan E.L., Chhatwal G.S., Rohde M. Reduced ability of penicillin to eradicate ingested group A streptococci from epithelial cells: clinical and path genetic implications // *Clin. Infect. Dis.* — 2006. — V. 43, № 11. — P. 1398–1406.
33. Stillerman M., Isenberg H.D., Facklam R.R. Treatment of pharyngitis associated with group A streptococcus: comparison of amoxicillin and potassium phenoxymethylpenicillin // *J. Infect. Dis.* — 1974. — V. 129 (Suppl.). — P. 169–177.
34. Breese B.B., Disney F.A., Talpey W.B. et al. Treatment of streptococcal pharyngitis with amoxicillin // *J. Infect. Dis.* — 1974. — V. 129 (Suppl.). — P. 178–180.
35. Breese B.B., Disney F.A., Green J.L., Talpey W.B. The treatment of beta hemolytic Streptococcal pharyngitis. Comparison of amoxicillin, erythromycin estolate and penicillin V // *Clin. Pediatr.* — 1977. — V. 16. — P. 460–463.
36. Cohen R., Levy C., Doit C. et al. Six-day amoxicillin vs ten day penicillin V therapy for group A streptococcal tonsillopharyngitis // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1996. — V. 15. — P. 678–682.
37. Peyramond D., Prier H., Geslin P., Cohen R. Six-day amoxicillin versus 10-day penicillin V for Group A beta-hemolytic streptococcal acute tonsillitis in adults: a French multicentre, open-label, randomized study // *Scand. J. Infect. Dis.* — 1996. — V. 28. — P. 497–501.
38. Feder H.M., Gerber M.A., Randolph M.E. et al. Once-daily therapy for streptococcal pharyngitis with amoxicillin // *Pediatrics*. — 1999. — V. 103, № 1. — P. 47–51.
39. Gerber M.A., Randolph M.E., Chanatry J. et al. Once daily therapy for streptococcal pharyngitis with cefadroxil // *J. Pediatr.* — 1986. — V. 109. — P. 531–537.
40. Pichichero M.E., Disney F.A., Aronovitz G.H. et al. Randomized, single-blind evaluation of cefadroxil and phenoxymethylpenicillin in the treatment of Streptococcal pharyngitis // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1987. — V. 31. — P. 903–906.
41. Stromberg A., Schwan A., Cars O. Five versus ten days treatment of Group A Streptococcal pharyngotonsillitis: a randomized controlled clinical trial with phenoxymethylpenicillin and cefadroxil // *Scan. J. Infect. Dis.* — 1988. — V. 20. — P. 37–46.
42. Milatovic D., Knauer J. Cefadroxil versus penicillin in the treatment of Streptococcal tonsillopharyngitis // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 1989. — V. 8. — P. 282–288.
43. Milatovic D. Evaluation of cefadroxil, penicillin and erythromycin in the treatment of Streptococcal tonsillopharyngitis // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1991. — V. 10 (Suppl.). — P. 61–63.
44. Holm S.E., Roos K., Stromberg A. A randomized study of treatment of Streptococcal pharyngotonsillitis with cefadroxil or phenoxymethylpenicillin (penicillin V) // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1991. — V. 10 (Suppl.). — P. 68–71.
45. Gendrel D., Bourriloon A., Bingen E. et al. Five-day spiramycin vs seven-daily penicillin V in the treatment of streptococcal tonsillitis in children. 7th Eur. Congr. Clin. Microbiol. Infect. Dis., Vienna, Austria, 1995. Abstr. 1391.
46. Hooten T.M. A comparison of azithromycin and penicillin V for the treatment of streptococcal pharyngitis // *Am. J. Med.* — 1991. — V. 91 (Suppl. 3A). — P. 23–26.
47. Stein G.E., Christensen S., Mummaw N. Comparative study of clarithromycin and penicillin V in the treatment of streptococcal pharyngitis // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 1991. — V. 10, № 11. — P. 949–953.
48. Herron J.M. Roxithromycin in the therapy Streptococcus pyogenes throat infections // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1987. — V. 20 (Suppl. B). — P. 139–144.
49. Kearsley N.L., Campbell A., Sanderson A.A. et al. Comparison of clarithromycin suspension and amoxicillin syrup for the treatment of children with pharyngitis and/or tonsillitis. — *Br. J. Gen. Pract.* — 1977. — V. 51, № 3. — P. 133–137.
50. Venuta A., Laudizi L., Beverelli A. et al. Azithromycin compared with clarithromycin for the treatment of streptococcal pharyngitis in children // *J. Int. Med. Res.* — 1998. — V. 26. — P. 152–158.

51. Cohen R. Defining the optimum treatment regimen for azithromycin in acute tonsillopharyngitis // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2004. — V. 23 (Suppl. 2). — P. 129–134.
52. Casey J.R., Pichichero M.E. Higher dosages of azithromycin are more effective in treatment of Group A streptococcal tonsillopharyngitis // *Clin. Infect. Dis.* — 2005. — V. 40. — P. 1748–1755.
53. Savoia D., Avanzini C., Bosio K. et al. Macrolide resistance in group A streptococci // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2000. — V. 45. — P. 41–47.
54. Silva-Costa C., Ramirez M., Melo-Cristino J. Rapid inversion of the prevalences of macrolide resistance phenotypes paralleled by a diversification of T and emm types among *Streptococcus pyogenes* in Portugal // *J. Antimicrob. Agents Chemother.* — 2005. — V. 49, № 5. — P. 2109–2111.
55. Bozdogan B., Appelbaum P.C., Kelly L.M. et al. Activity of telithromycin compared with seven other agents against 1039 *Streptococcus pyogenes* pediatric isolates from ten centers in central and eastern Europe // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2003. — V. 9. — P. 741–745.
56. Alos J.I., Aracil B., Oteo J. et al. High prevalence of erythromycin-resistant clindamycin/linezolid-susceptible (M-phenotype) *Streptococcus pyogenes*: results of a Spanish multicentre study in 1998 // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2000. — V. 45. — P. 605–609.
57. Grivea I.N., Al-Lahham A., Katopodis G.D. et al. Resistance to erythromycin and telithromycin in *Streptococcus pyogenes* isolates obtained between 1999 and 2002 from Greek children with tonsillopharyngitis: phenotypic and genotypic analysis // *J. Antimicrob. Agents Chemother.* — 2006. — V. 50, № 1. — P. 256–261.
58. Szczyba K., Sadowy E., Izdebski R. et al. A rapid increase in macrolide resistance in *Streptococcus pyogenes* isolates in Poland during 1996–2002 // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2004. — V. 54. — P. 828–831.
59. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pyogenes* в различных регионах России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПЕГАС-I // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* — 2005. — Т. 7, № 2. — С. 154–166.
60. Seppala H., Klaukka T., Vuopio-Varkila J. et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — V. 337, № 7. — P. 441–446.
61. McCarty J., Hedrick J.A., Gooch W.M. Clarithromycin suspension vs penicillin V suspension in children with streptococcal pharyngitis // *Adv. Ther.* — 2000. — V. 17. — P. 14–26.
62. Mehra S., van Moerkerke M., Welck J. et al. Short course therapy with cefuroxime axetil for group A streptococcal tonsillopharyngitis in children // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1998. — V. 17. — P. 452–457.
63. Adam D., Hostalek U., Troster K. 5-day therapy of bacterial pharyngitis and tonsillitis with cefixime: comparison with 10-day treatment with penicillin // *Klin. Padiatr.* — 1996. — V. 208. — P. 310–313.
64. Jackson H., Cooper J., Mellinger W.J., Olsen A.R. Group A beta-hemolytic *Streptococcal* pharyngitis—results of treatment with lincomycin // *JAMA.* — 1965. — V. 194. — P. 131–134.
65. Randolph M.F., de Haan R.M. A comparison of lincomycin and penicillin in the treatment of group A *Streptococcal* infections: speculation on the «L» form as mechanism of recurrence // *Delaware Med. J.* — 1969. — V. 2. — P. 51–62.
66. Randolph M.F., Redys J.J., Cope J.B., Morris K.E. *Streptococcal* pharyngitis: posttreatment carrier prevalence and clinical relapse in children treated with clindamycin palmitate or phenoxymethylpenicillin // *Clin. Pediatr.* — 1975. — V. 14. — P. 119–122.
67. Stillerman M., Isenberg H.D., Facklam R.R. *Streptococcal* pharyngitis therapy: comparison of clindamycin palmitate and potassium phenoxymethyl penicillin // *J. Antimicrob. Agents Chemother.* — 1973. — V. 4. — P. 514–520.
68. Lester R.L., Howie V.M., Ploussard J.H. Treatment of streptococcal pharyngitis with different antibiotic regimens // *Clin. Pediatr.* — 1974. — V. 13. — P. 239–242.
69. Breese B.B., Disney F.A., Talpey W. et al. *Streptococcal* infections in children. Comparison of the therapeutic effectiveness of erythromycin administered twice daily with erythromycin, penicillin phenoxymethyl, and clindamycin administered three times daily // *Am. J. Dis. Child.* — 1974. — V. 128. — P. 457–460.
70. McNeil S.A., Halperin S.A., Langley J.M. et al. Safety and immunogenicity of 26 valent group A streptococcus vaccine in healthy adult volunteers // *Clin. Infect. Dis.* — 2005. — V. 41. — P. 1114–1122.

Комментарий редакции

Уважаемые читатели!

Вы прочитали чрезвычайно интересную и актуальную статью по современным принципам терапии А-стрептококкового тонзиллита. Как справедливо отмечают авторы статьи, в конце прошлого века произошли существенные изменения в эпидемиологии БГСА-инфекций, а представленные причины неэффективности антибактериальной терапии пеницилинами (низкая комплаентность пациента лечению, гидролиз пенициллина β-лактамазами, продуцируемыми ко-патогенами, нарушение колонизационной резистентности, носительство БГСА и недавно описанный феномен интернализации) свидетельствуют о необходимости поиска новых режимов антибактериальной терапии тонзиллитов. Учитывая спектр резистентности БГСА в России, профиль безопасности и оптимальное соотношение «стоимость/эффективность», у пациентов с первым и единственным эпизодом тонзиллита, вызванного этим патогеном, **препаратами выбора являются простейшие пенициллины и аминопенициллины (амоксиксиллин)**. А с учетом **носительства БГСА**, которое по данным исследований встречается у 20% детей школьного возраста в зимне-весенний периоды, именно эрадикация БГСА, колонизирующего верхние отделы дыхательных путей у таких пациентов, представляет серьезную проблему антибактериальной терапии. При наличии хронического рецидивирующего БГСА-тонзиллита вероятность колонизации микроорганизмами, продуцирующими β-лактамазы (гемофильная палочка, моракселла) возрастает, что диктует необходимость адекватного применения рациональной антибактериальной терапии защищенными пеницилинами. Учитывая существующие ограничения в использовании линкозамидов (отсутствие на рынке в России пероральных форм клиндамицина, труднодоступность пероральных форм линкомицина и возможность селек-

ции резистентности зеленящих стрептококков, колонизирующих ротоглотку, при применении препаратов этой группы), **приоритетное использование амоксициллина/клавуланата (Аугментина) у пациентов рецидивами тонзиллита** для полной эрадикации возбудителя и достижения всех представленных выше целей антибактериальной терапии становится очевидной.

При назначении антибиотиков важно соблюдать кратность приема препаратов. Для повышения комплаентности рекомендуются формы препаратов с двукратным режимом дозирования. В ряде исследований доказано, что комплаентность пациентов при назначении амоксициллина/клавуланата (Аугментина) 2 раза в сутки значительно выше, чем при использовании формы для трехкратного применения. Двукратный прием амоксициллина/клавуланата удобен не только для самого ребенка, но и для его родителей: чаще соблюдается правильный режим дозирования, ниже вероятность пропуска препарата, повышается экономический эффект лечения. Помимо удобства использования, Аугментин для двукратного приема позволяет почти в 3 раза снизить частоту побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (9,6% при двукратном приеме, 26,7% — при трехкратном приеме).

Таким образом, несмотря на кажущуюся простоту в диагностике и лечении пациентов с БГСА-тонзиллитами, врачи должны помнить о возможных последствиях неадекватной антибактериальной терапии и обращать внимание на последние тенденции в изменении эпидемиологической картины, резистентности пиогенных стрептококков группы А и клинических проявлений этого распространенного заболевания.

Правильно лечить пациентов помогут вам знания, почерпнутые в нашем журнале!

Р.Р. Шиляев, Т.Р. Гришина, О.А. Громова, С.А. Галицкая, Т.Е. Сатарина

Ивановская государственная медицинская академия

Современные подходы к витаминотерапии детей раннего возраста

ВИТАМИНЫ — ЭТО ГРУППА ВЕЩЕСТВ РАЗНООБРАЗНОЙ ХИМИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ, КОТОРЫЕ, ВОЗДЕЙСТВУЯ НА ФИЗИЧЕСКИЕ И ФОРМООБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ ОРГАНИЗМА, ОБЕСПЕЧИВАЮТ БОЛЬШИНСТВО БИОХИМИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ, ПРОТЕКАЮЩИХ В КЛЕТКАХ, ТКАНЯХ И ОРГАНАХ. В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ ПИТАНИЕ ДЕТЕЙ, ОСОБЕННОСТИ БЫТА И ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ОБСТАНОВКА НЕ ПОЗВОЛЯЮТ УДОВЛЕТВОРИТЬ ПОТРЕБНОСТЬ РЕБЕНКА В ВИТАМИНАХ ТОЛЬКО ЗА СЧЕТ ПИЩИ. ВИТАМИННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ МОЖЕТ БЫТЬ КОМПЕНСИРОВАНА ЗА СЧЕТ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПОСТУПЛЕНИЯ ДЕТСКИХ ПОЛИВИТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ.

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

Контактная информация:

Шиляев Рудольф Ростиславович,
доктор медицинских наук, профессор,
ректор Ивановской государственной
медицинской академии,
заслуженный деятель науки РФ
Адрес: 153012, Иваново,
пр. Ф. Энгельса, д. 8,
тел. (4932) 30-17-66
Статья поступила 06.03.2007 г.,
принята к печати 18.06.2007 г.

У истоков зарождения жизни стояло натуральное природное окружение, которое формировало все системы гомеостаза, адаптационные механизмы и контролировало возрастной онтогенез человека. Сегодня отмечается научный взрыв отечественной витаминологии и микроэлементологии с созданием собственной научной школы микронутриентологии. Хорошо известны свойства витаминов как биологических катализаторов, оказывающих влияние на обмен веществ, физическое и психическое развитие детей и обеспечивающих защиту от неблагоприятных факторов окружающей среды [1–3]. Одним из путей устранения витаминного дефицита является профилактический прием поливитаминных комплексов. В настоящее время в продаже имеется большое количество мультивитаминов — препаратов, содержащих практически полный набор важнейших микронутриентов. К сожалению, среди населения и врачебного сообщества существует расхожее и неверное суждение, что субстанции, полученные синтетическим или биотехнологическим способом, не могут полноценно заменять витамины пищи. Качество мультивитаминов определяется сбалансированностью состава и эффективностью усвоения из них активных компонентов. В частности композиция препарата должна учитывать взаимодействия компонентов в процессе производства, в пищеварительном тракте, при реализации ими биохимической роли в организме [4, 5]. Особенно это касается детей первых трех лет жизни, для которых до последнего времени не выпускались соответствующие возрасту ребенка по форме выпуска мультивитаминные препараты. Имеются ли сегодня в аптечной сети сбалансированные поливитаминные комплексы для младенцев? К таким препаратам можно смело отнести препарат Пиковит, разработанный специалистами компании «КРКА» (Словения), который в лекарственной форме в виде сиропа рекомендован к применению Союзом педиатров России.

Витамины — экзогенные низкомолекулярные органические вещества различной химической структуры, обладающие высокой биологической активностью. Большинство витаминов входят в состав коферментов, после взаимодействия которых с апоферментами образуются ферменты, регулирующие все виды обмена, участвующие в формировании, функционировании мембран и органелл клеток. Витамины не синтезируются в организме (или синтезируются недостаточно) и поступают в организм с пищей, поэтому считаются эссенциальными факторами питания. Пищевой рацион современного человека не обеспечивает адекватного поступления микронутриентов в организм, в результате развивается витамин-

R.R. Shilyaev, T.R. Grishina, O.A. Gromova,
S.A. Galitskaya, T.E. Satarina

Ivanovo State Medical Academy

Current approach to vitamin therapy in children of the early childhood period

VITAMINS ARE SUBSTANCES OF DIFFERENT CHEMICAL ORIGIN WHICH BOTH PROVIDE MANY BIOCHEMICAL PROCESSES WITHIN CELLS, TISSUES AND ORGANS AND EXERT INFLUENCE ON PHYSICAL AND FORMATIVE FUNCTIONS OF THE ORGANISM. IN CONTEMPORARY 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. VITAMINS INSUFFICIENCY MAY BE COMPENSATED THROUGH THE SUPPLEMENTARY INTAKE OF THE CHILDREN'S MULTIVITAMIN MEDICATIONS.

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

ная недостаточность различной степени (авитаминоз, гиповитаминоз, субнормальная обеспеченность) [2, 6]. Причиной низкой обеспеченности витаминами у детей является:

- недостаточное поступление, что связано с нерациональным питанием, разрушением витаминов в процессе кулинарной обработки, антагонизмом с другими нутриентами;
- отсутствие в кишечнике необходимого количества нормальной микрофлоры, продуцирующей витамины группы В и К;
- нарушение процессов усвоения и метаболизма витаминов при заболеваниях желудка, кишечника и гепатобилиарной системы, кишечных инфекциях, глистных инвазиях, наследственных нарушениях обмена витаминов, снижении образования их активных метаболитов, усилении экскреции витаминов;
- инактивация витаминов лекарственными веществами и другими ксенобиотиками.

Развитие гиповитаминозов также связано с увеличением потребности в витаминах в периоды интенсивного роста детей, при высоких физических и умственных нагрузках, стрессе, инфекционных заболеваниях, интоксикации, действии неблагоприятных климатических и экологических факторов. Витаминотерапия — это не только профилактика гиповитаминоза, но и неотъемлемая часть фармакотерапии многих заболеваний и главным является правильный выбор препарата, его лекарственной формы и способа дозирования. В настоящее время как врачи, так и пациенты отдают предпочтение витаминным комплексам, содержащим наиболее полный набор витаминов и минералов, обеспечивающий суточную потребность в них. Современные исследования показывают, что применение поливитаминных комплексов не всегда является эффективным, что объясняется различными типами синергидных или антагонистических взаимодействий как между витаминами, так и между витаминами и минералами [7–9]. Описаны четыре типа взаимодействия компонентов витаминно-минеральных комплексов:

- химическое, которое происходит на стадии производства лекарственных форм, последующего распространения и хранения в рамках указанного срока годности;
- биохимическое, которое характеризуется конкуренцией микронутриентов за общий сайт связывания при усвоении и/или транспорте, облегчение антиоксидантных циклов или какая-либо еще последовательность химических процессов, способствующих изменению их эффективности;
- физиологическое, которое может усиливать или снижать использование различных микронутриентов;
- клиническое, которое характеризуется появлением признаков изменения состояния здоровья [4].

Фармакологические свойства поливитаминного препарата в форме сиропа Пиковит обусловлены содержанием в нем девяти основных витаминов: ретинола пальмитата (900 МЕ/5 мл), холекальциферола (100 МЕ/5 мл), кислоты аскорбиновой (50 мг/5 мл), рибофлавина фосфата (1 мг/5 мл), тиамин хлорида (1 мг/5 мл), пиридоксина хлорида (0,6 мг/5 мл), цианокобаламина (1 мкг/5 мл), никотинамида (5 мг/5 мл) и D-пантенола (2 мг/5 мл) [10, 11].

Ретинола ацетат необходим для синтеза:

- мукополисахаридов соединительной ткани, хрящей, костей, гиалуроновой кислоты, ферментов эпителиальных клеток, предупреждающих преждевременную кератинацию;
- гепарина, сульфацилэтидолов, таурина, ферментов печени, соматомединов, способствующих образованию белков мышечной ткани, коллагена;
- половых гормонов;
- интерферона, иммуноглобулина А, лизоцима;
- родопсина в палочках сетчатки, необходимого для сумеречного зрения;

- а также для активации рецепторов для кальцитриола (активного метаболита витамина D) [6].

Главным эффектом витамина D является его участие в регуляции фосфорно-кальциевого обмена. Под влиянием холекальциферола в костях увеличивается синтез остеокальцина, служащего матрицей для оссификации, а также щелочной фосфатазы, коллагена. Происходит резорбция кальция в диафизах костей. В клетках эпителия канальцев почек увеличивается синтез белка, связывающего кальций, который обеспечивает резорбцию кальция из просвета проксимальных канальцев, а также щелочной фосфатазы, осуществляющей захват кальция из просвета канальцев. Кроме того, под влиянием витамина D увеличивается реабсорбция натрия, аминокислот, цитратов, фосфора, карнитина, секреция тиреотропного гормона, интерлейкина 1 [2, 3]. Важнейшими фармакологическими свойствами аскорбиновой кислоты, которая входит в состав окислительно-восстановительной системы, является антиоксидантный эффект. Повышение активности металлоэнзимов при поступлении аскорбиновой кислоты способствуют:

- превращению кальцидиола в кальцитриол, фолиевой кислоты в фолиновую;
- синтезу коллагена, карнитина, гиалуроновой кислоты, норадреналина, цитохромов P-450;
- продукции интерферона, лизоцима, иммуноглобулина;
- облегчению усвоения железа, его транспортировки и включения в гемм [2, 3, 6].

Витамины группы В, пантеновая кислота, никотинамид участвуют в метаболизме белков, жиров, углеводов [2, 11, 12]. Тиамин является кофактором ферментов цикла трикарбоновых кислот, в котором образуются молекулы АТФ, участвуют в синтезе стероидных гормонов, ацетилхолина, жирных и нуклеиновых кислот.

Рибофлавин регулирует тканевое дыхание, метаболизм моноаминов в ЦНС и периферических тканях, способствует синтезу эритропоэтина, активирует превращение пиридоксина в его активную форму (пиридоксальфосфат).

Цианокобаламин входит в состав восстанавливающих ферментов (редуктаз), восстанавливающих фолиевую кислоту в тетрагидрофолиевую, которая необходима для деления клеток. Таким образом, витамин В₁₂ предупреждает гемолиз эритроцитов при пернициозной анемии, стимулирует нормобластное кроветворение, регенерацию тканей, обеспечивает миелинизацию нервных волокон.

Главные биологические эффекты D-пантенола связаны с его способностью стимулировать синтез фосфолипидов, холестерина, половых гормонов, глюко- и минералокортикоидов, ацетилхолина. Это обеспечивает нормальную структуру клеточных мембран, облегчает передачу нервных импульсов в холинергических синапсах, регулирует жировой обмен [6]. Никотинамид регулирует тканевое дыхание, синтез белков, жиров, распад гликогена, стимулирует образование ретикулоцитов и нормохромных эритроцитов, повышает активность фибринолитической системы, уменьшает агрегацию тромбоцитов, оказывает антиатерогенное действие. Важным свойством никотинамида является его способность обеспечивать переход транс-формы ретинола в цис-форму, которая идет на синтез родопсина [11].

Показаниями для применения витаминного комплекса Пиковит в форме сиропа является полигиповитаминоз, повышенная потребность в витаминах и компенсация их недостаточного поступления. Детям в возрасте от 1 года до 3-х лет с лечебной целью назначают по одной чайной ложке сиропа (5 мл) 2 раза в сут, для профилактики гиповитаминоза — по 1/2 чайной ложке. Продолжительность приема препарата устанавливается индивидуально. Сироп назначают в чистом виде или с чаем, соком, фруктовым пюре после еды [5, 10, 13]. На высокую эффективность поливитаминного комплекса указывают исследования, проведенные в лаборатории ви-

таминов и минеральных веществ в НИИ питания РАМН [9]. Доказано, что прием поливитаминного комплекса наиболее эффективен при предотвращении ухудшения витаминной обеспеченности, а не для быстрой ликвидации дефицита. Использование поливитаминного комплекса в рекомендованных фирмой KRKA дозах детям в возрасте от 1 года до 3-х лет по одной чайной ложке сиропа 2 раза в сут позволяет достичь оптимальной обеспеченности организма ребенка всеми девятью микронутриентами, что приводит к повышению устойчивости организма к инфекциям,

повышенным психоэмоциональным нагрузкам, неблагоприятным условиям внешней среды, повышению умственной работоспособности и улучшению физического развития детей, уменьшению выраженности побочных эффектов антибиотикотерапии [9].

Таким образом, жидкий поливитаминный препарат Пиковит (KRKA, Словения) является эффективным профилактическим и терапевтическим средством при состояниях, сопровождающихся повышением потребности в витаминах для детей в возрасте от 1 года до 3-х лет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Руководство по детскому питанию / Под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коня. — М., 2004. — 662 с.
2. Спиричев В.Б. Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества: Справочник. М., — 2004. — 240 с.
3. Намазова Л.С., Громова О.А. Витамины и минералы в современной клинической медицине. Возможности — М., 2003. — 670 с.
4. Шримптон Д. Микронутриенты и их взаимодействие. В кн.: Современные подходы к витаминотерапии у детей. Синергизм и антагонизм компонентов витаминно-минеральных комплексов. — М., 2007. — С. 21–30.
5. Волкова Л.Ю., Гурченкова М.А. Дефицит витаминов у детей раннего и школьного возраста: основные причины, формы и пути профилактики // Вопросы современной педиатрии. — 2007. — № 2. — С. 78–81.
6. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология. Учебник для студентов педиатрических и лечебных факультетов медицинских высших учебных заведений — СПб., 1998. — 496 с.
7. Ших Е.В. Эффективность витаминно-минеральных комплексов с точки зрения взаимодействия микронутриентов. В кн.: Современные подходы к витаминотерапии у детей. Синергизм и

антагонизм компонентов витаминно-минеральных комплексов. — М., 2007. — С. 46–52.

8. Nutrition in Pediatrics. B.C.Decker Inc. Publisher, 1997. — 800 p.

9. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Сокольникова А.А. Влияние приема поливитаминного комплекса на витаминную обеспеченность детей, посещающих детский сад // Вопросы современной педиатрии. — 2007. — № 1, С. 35–39.

10. Торшхоева Р.М., Намазова Л.С., Громов И.А. Прием витаминов: реальная необходимость или опасное излишество? // Педиатрическая фармакология. — 2007. — № 2. — С. 58–61.

11. Витамины в нейрорпедиатрии, как антистрессорные факторы (Справочное пособие для врачей) / Под ред. проф. Студеникина В.М. — М., 2006. — 46 с.

12. Прахин Е.И., Одинцова М.В., Акимова Н.С. Сравнительная характеристика использования поливитаминно-микроэлементных комплексов в профилактической педиатрии // Вопросы детской диетологии. — 2005. — № 5. — С. 27–32.

13. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витаминно-минеральные комплексы: типы, способы приема, эффективность // Вопросы питания. — 2006. — № 5. — С. 34–44.

Пиковит®
Витамины и минералы для успеха Вашего ребенка.

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

www.krka.ru

KRKA

Ю.З. Гендон

НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, Москва

Массовая вакцинация детей снижает заболеваемость гриппом невакцинированного населения

ПРОВЕДЕН АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ МАССОВОЙ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ГРИППА В ДЕТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ. УСТАНОВЛЕНО, ЧТО МАССОВАЯ ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ГРИППА СНИЖАЕТ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НЕ ТОЛЬКО СРЕДИ ВАКЦИНИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ, НО И В ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИИ, УМЕНЬШАЕТ ЧАСТОТУ ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОСЛОЖНЕНИЯМИ ГРИППОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ, А ТАКЖЕ СМЕРТНОСТЬ ОТ ГРИППА СРЕДИ ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА. ПРЕДСТАВЛЕНЫ ОЦЕНКИ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МАССОВОЙ ПРОТИВОГРИППОЗНОЙ ВАКЦИНАЦИИ ДЕТЕЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ГРИПП, ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ, ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ГРИППА, ДЕТИ.

Контактная информация:

Гендон Юрий Захарович,
доктор медицинских наук,
профессор НИИ вирусных
препаратов им О.Г. Анджпаридзе РАМН,
академик Европейской академии наук,
консультант ВОЗ
Адрес: 109088, Москва,
ул. 1-я Дубровская, д. 15,
тел. (495) 674-81-45
Статья поступила 26.02.2007 г.,
принята к печати 14.06.2007 г.

70

Грипп остается наиболее массовым инфекционным заболеванием. По данным ВОЗ, ежегодно гриппом заболевают 20–30% детей и 5–10% взрослых, умирают от гриппа от 250 000 до 500 000 человек каждый год, а экономический ущерб от ежегодных эпидемий составляет от 1 до 6 млн долларов на 100 000 населения [1]. Среди всех возрастных групп населения самую высокую заболеваемость гриппом во время эпидемий наблюдают у детей. Заболеваемость дошкольников и школьников может достигать 30–40% и иногда превышает заболеваемость взрослых в 3–4 раза [2, 3].

Помимо высокой заболеваемости гриппом для детей, особенно в возрасте 6 мес–2 лет, весьма характерно возникновение осложнений, обуславливающих необходимость госпитализации. Среди детей 6–12 мес количество госпитализированных при гриппозной инфекции может достигать 5–10 и даже 20% общего числа заболевших [2, 4, 5]. Частота госпитализации детей этого возраста почти в 6 раз выше, по сравнению с детьми 2–4-х лет, и в 12 раз выше, чем у детей 5–17 лет [4].

Поскольку гриппом наиболее часто болевают дети, они являются основным источником инфекции для других возрастных групп населения, что было показано во многих исследованиях. Исследования, проведенные в Сизтле (США), показали, что наиболее высокая заболеваемость гриппом, достигавшая 54% на протяжении эпидемии, наблюдалась среди учеников начальных и средних классов школы [6]. Следует также отметить, что дети не только болеют гриппом чаще, чем взрослые, но и продолжительность заболевания у них выше, чем у взрослых, при этом, чем младше ребенок, тем дольше он выделяет вирус [7, 8].

С учетом высокой заболеваемости гриппом детей от 6 мес до 2-х лет Комитет по иммунизации США рекомендовал отнести всех детей этого возраста к группе высокого риска осложнений и госпитализации с обязательной вакцинацией против гриппа инактивированными вакцинами. Кроме того, учитывая сниженную активность существующих противогриппозных вакцин у детей этого возраста, Комитет рекомендовал вакцинировать всех лиц, контактирую-

Yu.Z. Gendon

I.I. Mechnikov Vaccine and Sera Research Institute,
Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Mass vaccination of children reduces flu sick rate of the unvaccinated population

THE AUTHOR ANALYZES THE EFFICIENCY OF THE CHILDREN'S MASS VACCINATION AGAINST FLU. IT HAS BEEN REVEALED THAT MASS VACCINATION AGAINST FLU REDUCES FLU SICK RATE NOT ONLY AMONG THE VACCINATED CHILDREN, BUT ALSO WITHIN THE GENERAL POPULATION. IT REDUCES THE FREQUENCY OF HOSPITALIZATIONS RELATED TO COMPLICATIONS, ARISING FROM INFLUENZAL INFECTION, AS WELL AS DEATH RATE OF ELDERLY PEOPLE CAUSED BY FLU. THE ARTICLE HIGHLIGHTS THE ECONOMIC EFFICIENCY ESTIMATION OF THE CHILDREN'S MASS VACCINATION AGAINST FLU.

KEY WORDS: FLU, SICK RATE, VACCINATION AGAINST FLU, CHILDREN.

щих с ними в семьях [9]. В 2006 г. Комитет по иммунизации США, учитывая высокую заболеваемость детей гриппом в возрасте до 5 лет и основную роль детей в распространении инфекции, рекомендовал вакцинировать против гриппа всех детей до 6 лет и лиц, контактирующих с детьми этого возраста [10]. Следует отметить, что по приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 27 от 2006 г. в России предусмотрена вакцинация против гриппа всех детей в детских садах и школьников до 5-го класса.

Учитывая данные о высокой заболеваемости гриппом детей и их основной роли в распространении инфекции, были высказаны предположения, что массовая вакцинация детей может не только предохранить их от заболевания, но также существенно снизить заболеваемость других возрастных групп невакцинированного населения во время эпидемий. Первое исследование возможного влияния массовой вакцинации детей на заболеваемость гриппом всей популяции было проведено в г. Текумзее (США) [11]. В этом городе с населением 17 400 человек инактивированной гриппозной вакциной были вакцинированы 86% школьников (3 159 детей) и 89% взрослых служащих этих школ. Заболеваемость гриппом в популяции сравнивали с таковой в соседнем городе (Адриан), в котором школьников против гриппа не вакцинировали. В школах г. Текумзее пропуск занятий отмечен не более, чем у 7–8% школьников, в то время как в г. Адриан этот показатель на пике эпидемии достигал 16%. Анализ заболеваемости гриппом всего населения в течение 10 нед эпидемии показал, что в г. Адриан она была в 3 раза выше, чем в г. Текумзее, причем наиболее выраженные различия были выявлены у молодых людей в возрасте 20–29 лет. Следует отметить, что и в других городах этого региона заболеваемость гриппом составляла 31–36% против 14% в Текумзее. Таким образом, исследование показало, что массовая вакцинация школьников против гриппа может значительно (более, чем в 2 раза) снизить заболеваемость невакцинированного населения.

В другом исследовании было показано, что вакцинация детей существенно снижает заболеваемость гриппом среди членов их семей [12]. Детей в детских садах в возрасте 2–5 лет вакцинировали против гриппа; сходное количество детей не подверглись вакцинации (контроль). Среди членов семей вакцинированных детей из детских садов заболеваемость гриппом была на 42% ниже по сравнению с семьями, в которых дети вакцинированы не были. Количество заболеваний гриппом невакцинированных детей 5–17 лет снизилось на 80%, при этом пропуск школьных занятий уменьшился на 70%.

Интересные исследования были проведены в Японии, где с 1962 по 1987 гг. проводили массовую вакцинацию против гриппа школьников (вакцинировали от 50 до 80% детей) [13]. Позже по ряду причин вакцинацию школьников прекратили. Как известно, основная смертность от гриппа и его осложнений приходится на лиц пожилого возраста [2, 3]. В Японии было обнаружено, что до массовой вакцинации школьников (1950–1962) смертность пожилых лиц была достаточно высокой, но после начала массовой вакцинации она существенно снизилась. После прекращения массовой вакцинации школьников, смертность пожилых лиц вновь повысилась и достигла тех же величин, что были до 1962 г. В тот же период времени в США, где массовую вакцинацию школьников не проводили, смертность пожилых лиц практически не менялась с 1950 по 1998 гг. Полученные данные выявили, что массовая вакцинация школьников в Японии предотвращала от 37 000 до 49 000 смертей пожилых лиц в год.

Недавно проведенные исследования показали, что массовая вакцинация против гриппа детей инактивированной гриппозной вакциной может снизить заболеваемость невакцинированных пожилых лиц не только гриппом, но также рядом заболеваний, которые нередко являются осложнением гриппозной инфекции [14]. В двух подмосковных районах было вакцинировано около 40 000 детей в детских садах (57,4% детей) и школах (72%). Сходное количество детей (приблизительно 60 000 человек) в двух контрольных районах не были вакцинированы. Эффективность вакцинации детей в детских садах составляла 60,9%, в школах — 68,8%. Среди пожилых лиц старше 60 лет, большинство из которых проживали вместе с детьми и не были вакцинированы против гриппа, оценивали заболеваемость гриппоподобными заболеваниями, а также заболеваниями, которые нередко являются осложнениями гриппозной инфекции (пневмонией, бронхиальной астмой, хроническим бронхитом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, болезнями желудочно-кишечного тракта, хроническим пиелонефритом, панкреатитом). В качестве контрольных исследовали заболеваемость ревматоидным артритом и холециститом, которые обычно не осложняют гриппозную инфекцию. Вышеуказанные заболевания исследовали во время гриппозной эпидемии, а также в августе–сентябре того же года, когда случаи гриппа не регистрировались. В районах, где вакцинация проводилась, были обследованы 82 050 пожилых лиц, в контрольных — 76 401. В результате исследования установили, что в районах массовой вакцинации детей против гриппа заболеваемость пожилых лиц гриппоподобными заболеваниями снизилась в 3,4 раза, заболеваемость другими болезнями, которые могут осложнять гриппозную инфекцию, — в 1,7–2,6 раз. Полученные данные свидетельствуют, что массовая вакцинация детей дошкольного и школьного возраста против гриппа существенно снижает заболеваемость невакцинированных пожилых лиц гриппом и рядом других заболеваний, возникающих как осложнение гриппозной инфекции.

Вышеприведенные результаты были получены при использовании инактивированных гриппозных вакцин. Существуют также данные о применении холодадаптированных живых вакцин против гриппа. В Новгороде в ряде школ живой вакциной были вакцинированы приблизительно 5 000 школьников в возрасте 5–14 лет (уровень вакцинации — 50–60%). Помимо существенной защиты вакцинированных школьников от заболевания гриппом, было обнаружено значительное снижение заболеваемости гриппом невакцинированных учителей, причем степень защиты учителей зависела от количества вакцинированных детей и была самой высокой в школах с максимальным уровнем вакцинации [3].

В другом исследовании на протяжении трех эпидемических сезонов гриппа (1998/1999, 1999/2000, 2000/2001) живой гриппозной вакциной однократно иммунизировали 20–25% детей в возрасте 1,5–18 лет (4 298, 5 251 и 5 150 детей соответственно). Анализ заболеваемости острыми респираторными инфекциями у невакцинированных взрослых в сравнении с другими регионами, где вакцинацию детей не проводили, показал, что у взрослых 35 лет и старше заболеваемость снижалась на 8–18% [15].

Таким образом, полученные к настоящему времени данные свидетельствуют, что массовая вакцинация детей против гриппа может существенно снизить заболеваемость невакцинированных членов семей, а также невакцинированной популяции в целом, снизить смертность от гриппа и его осложнений у пожилых лиц, а также уменьшить заболеваемость гриппом и другими заболеваниями,

возникающими как осложнение гриппозной инфекции, у невакцинированных пожилых лиц. Естественно, благоприятные эффекты массовой вакцинации детей на заболеваемость гриппом всей популяции во время эпидемий максимально проявляются при достаточно высоком уровне вакцинации детей.

Математический анализ, проведенный в 1976 г., выявил, что при вакцинации 50% школьников заболеваемость гриппом невакцинированных дошкольников, школьников, молодых взрослых и взрослых снизится на 69, 49, 61 и 56% соответственно, причем при увеличении вакцинации школьников на каждые 10% заболеваемость гриппом других возрастных групп невакцинированной популяции будет существенно снижаться и при вакцинации 90% они снизятся до 33, 16, 27 и 22% соответственно [16]. Недавно проведенный анализ показал, что при вакцинации 20% детей количество случаев гриппа в невакцинированной популяции снизится на 46%, а при вакцинации 80% детей — на 91%. Аналогичные результаты получены и относительно смертности при гриппозной инфекции [17]. Следует отметить и экономический аспект рассматриваемой проблемы. Массовая вакцинация, уменьшая заболе-

ваемость гриппом и частоту госпитализаций при осложнениях гриппозной инфекции среди вакцинированных, а также заболеваемость гриппом популяции в целом, позволяет существенно снизить экономические затраты, связанные с эпидемией гриппа.

Как показали приведенные выше исследования и математический анализ, при вакцинации 80% детей заболеваемость гриппом популяции в целом может снизиться на 80–90%. По данным ВОЗ, экономический ущерб ежегодных эпидемий гриппа составляет от 1 до 6 млн долларов на 100 000 населения [1]. Для нашей страны, даже если оценивать ущерб в 1 млн долларов, он составит приблизительно 36,5 млрд рублей. В России количество детей от 6 мес до 15 лет составляет приблизительно 23 млн. При стоимости отечественных гриппозных вакцин не более 100 руб. за дозу затраты на массовую вакцинацию детей составят приблизительно 2,5 млрд рублей. При снижении заболеваемости популяции гриппом на 80% экономический ущерб снижается на 80% и составит 7,3 млрд рублей. С учетом стоимости вакцинации детей ущерб составит около 10 млрд рублей. Таким образом, общий ущерб снизится на 26,5 млрд рублей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. WHO. Influenza vaccines. WHO position paper // *Weekly Epidemiol. Rec.* — 2005. — № 80. — P. 279–287.
2. Gleslen W. Serious morbidity and mortality associated with influenza epidemics // *Epidemiol. Rev.* — 1982. — № 4. — P. 25–44.
3. Gleslen W. Morbidity associated with respiratory viruses // *Pediatr. Ann.* — 1990. — № 19. — P. 535–542.
4. Izurieta A., Thompson W., Kramar P. et al. Influenza and the rate of hospitalization for respiratory diseases among infant and young children // *N. Engl. Med. J.* — 2000. — № 342. — P. 232–239.
5. Neuzil K., Mellen B., Wright P. et al. The effect of influenza on hospitalization, outpatient visit, and courses of antibiotics in children // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — № 342. — P. 225–231.
6. Fox J., Hall C., Cooney M. Influenza virus infectious Seattle families, 1975–1979 // *Am. J. Epidemiol.* — 1982. — № 116. — P. 212–217.
7. Frank A., Taber T., Wells C. et al. Patterns of shedding of myxoviruses and paramyxoviruses in children // *J. Infect. Dis.* — 1981. — № 144. — P. 433–441.
8. Hekkinen O., Silvennoinen H., Peltova V. et al. Burden of influenza in community // *J. Infect. Dis.* — 2004. — № 190. — P. 1369–1373.
9. CDC. Update in influenza vaccination. Recommendation on 2004/2005 influenza season // *Morbidity and Mortality Weekly Rep.* — 2004. — № 53. — P. 83–84.
10. CDC. Prevention and control of influenza. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices // *Morbidity and Mortality Weekly Rep.* — 2006. — № 55. — P. 1–42.
11. Monto A., Davenport F., Napier J. et al. Modification of an outbreak of influenza in Tecumseh, Michigan by vaccination of schoolchildren // *J. Infect. Dis.* — 1970. — № 122. — P. 16–25.
12. Hurwitz E., Haber M., Chang A. et al. Effectiveness of influenza vaccination of day care children in reduction influenza-related morbidity among household contact // *J. Am. Med. Ass.* — 2000. — № 284. — P. 1677–1682.
13. Reichert T., Sugaya N., Fedson D. et al. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — № 344. — P. 889–895.
14. Ghendon Y., Kaira A., Elshina G. Effect of mass influenza vaccination in children on the morbidity of the unvaccinated elderly // *Epidemiol. Infect.* — 2005. — № 134. — P. 71–78.
15. Piedra P., Gaglani M., Kozinetz O. et al. Herd immunity in adults against influenza-related illness with use of the trivalent-live attenuated influenza vaccine (CAIV-T) in children // *Vaccine.* — 2005. — № 23. — P. 1540–1548.
16. Elveback L., Fox J., Ackerman E. et al. An influenza simulation model for immunization studies // *Am. J. Epidemiol.* — 1973. — № 105. — P. 152–165.
17. Weycker D., Edelsberg J., Halloran M. et al. Population-wide benefits of routine vaccination of children against influenza // *Vaccine.* — 2005. — № 23. — P. 1284–1293.

К юбилею

Ощуаю чувство гордости за свою принадлежность к Великому сообществу детских врачей России, которому исполнилось 80 лет. Каждый съезд и конгресс детских врачей, проводимый Союзом педиатров России под руководством академика А.А. Баранова, оставляет глубокий след в душах детских врачей и приносит новые знания в детское практическое здравоохранение. Особой вехой в жизни педиатров страны явилась юбилейная встреча руководителей и практикующих педиатров 1–2 июня 2007 г. Хочу

пожелать Союзу педиатров России и лично детскому врачу Александру Александровичу Баранову дальнейшего процветания на благо российских детей.

*Председатель Ивановского регионального
отделения Союза педиатров России,
заслуженный деятель науки РФ,
профессор Р.Р. Шилиев*

В.К. Таточенко

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Безопасность вакцинации: современные данные

КОНТРОЛЬ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ У ДЕТЕЙ С ПОМОЩЬЮ ВАКЦИНАЦИИ ПРИВЕЛ К ЛИКВИДАЦИИ ОСПЫ И ПОЛИОМИЕЛИТА, СУЩЕСТВЕННОМУ СНИЖЕНИЮ ЧАСТОТЫ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО МЕНИНГИТА, СТОЛБНЯКА, КОРИ И ДРУГИХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ИХ ОСЛОЖНЕНИЙ. В ТО ЖЕ ВРЕМЯ, В РОССИИ НА ВНЕДРЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ВАКЦИН ЕЩЕ НЕ РЕШАЮТСЯ. ПРИЧИНЫ ЭТОГО, ГЛАВНЫМ ОБРАЗОМ, СУБЪЕКТИВНЫЕ — НЕОБОСНОВАННАЯ ОСТОРОЖНОСТЬ, СВЯЗАННАЯ С БОЯЗНЬЮ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ТЯЖЕЛЫХ ВАКЦИН-АССОЦИИРОВАННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ. РАССМАТРИВАЕМЫЕ В ЛЕКЦИИ ДАННЫЕ УКАЗЫВАЮТ НА БЕЗОПАСНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ И МЕРЫ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ЕЕ ОСЛОЖНЕНИЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА, ОСЛОЖНЕНИЯ ВАКЦИНАЦИИ, БЕЗОПАСНОСТЬ ВАКЦИНАЦИИ, ДЕТИ.

Контактная информация:

Таточенко Владимир Кириллович,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий диагностическим отделением
Научного центра здоровья детей РАМН,
заслуженный деятель науки РФ
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 134-23-11
Статья поступила 02.03.2007 г.,
принята к печати 14.06.2007 г.

УСПЕХИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Иммунопрофилактика внесла огромный вклад в снижение заболеваемости инфекционной патологией. Достаточно привести примеры ликвидации оспы в мире и полиомиелита на 3 континентах, практически полной ликвидации туберкулезного менингита, столбняка. Сведена «на нет» заболеваемость корью и ее осложнениями, резко снизилась частота эпидемического паротита, краснухи, коклюша, дифтерии и, соответственно, их осложнений. На очереди ветряная оспа, заболеваемость которой, на сегодняшний день, не контролируется. Применение вакцины против ветряной оспы, хотя бы у детей с онкогематологическими заболеваниями, позволит избежать многих летальных исходов у практически излеченных пациентов.

Более чем в 100 странах, где внедрена вакцинация против инфекции, вызванной *Haemophilus influenzae* типа b, практически почти полностью ликвидирован менингит этой этиологии. В России на массовое внедрение этой вакцины пока еще не решаются, хотя заболеваемость в ряде регионов достигает 25–30 на 100 000 детей 0–5 лет, составляя нередко более половины всех случаев менингита.

В России зарегистрирован ряд вакцин для профилактики менингококкового менингита типа А (Предприятие по производству бактериальных препаратов им. Г.Н. Габричевского МЗ РФ, Россия), типов А и С (Предприятие по производству бактериальных препаратов им. Г.Н. Габричевского МЗ РФ, Россия; Авентис Пастер), типов А, С, W, Y (ГлаксоСмитКляйн Байолоджиалз, Бельгия), однако, они не иммуногены у детей в возрасте до 2 лет, составляющих большинство заболевших; поэтому применяют эти вакцины ограничено — только при эпидемически неблагоприятных ситуациях. Между тем, уже создана конъюгированная с белком менингококковая вакцина (типа С); ее применение у грудных детей позволило практически ликвидировать менингит этой этиологии, преобладавший в Европе и Канаде. Эффективной универсальной вакцины типа В пока не создано, в Норвегии и Новой Зеландии используют вакцины из местных штаммов менингококков, позволяющие снизить обусловленную ими заболеваемость.

73

V.K. Tatchenko

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

Vaccination safety: modern data

VACCINATION-AIDED DISEASE CONTROL OVER INFECTION PATHOLOGY AMONG THE CHILDREN LED TO ELIMINATION OF SMALLPOX AND POLIOMYELITIS, DRASTIC DECREASE OF THE TUBERCULOUS MENINGITIS RECURRENCES, TETANUS, MEASLES AND OTHER INFECTION DISEASES AND THEIR COMPLICATIONS. AT THE SAME TIME, RUSSIA IS STILL AFRAID TO APPLY CERTAIN VACCINES. THE REASONS FOR THAT ARE MAINLY SUBJECTIVE. THIS IS THE UNJUSTIFIED CAUTION RELATED TO THE FEAR THAT IT MAY CAUSE SEVERE VACCINE-ASSOCIATED COMPLICATIONS. THE DATA IN VIEW OF THE LECTURE INDICATES THE SAFETY OF THE VACCINAL PREVENTION PROCEDURES AND MEASURES FOR THE PREVENTION OF THEIR COMPLICATIONS.

KEY WORDS: VACCINAL PREVENTION, VACCINATION COMPLICATIONS, VACCINATION SAFETY, CHILDREN.

ПРОТИВПОКАЗАНИЯ

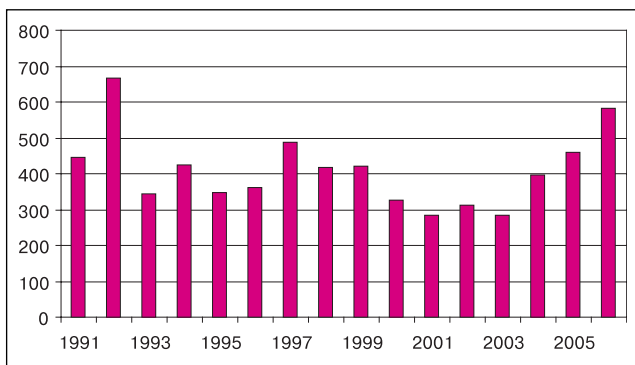
Несмотря на перечисленные выше успехи, отношение многих врачей и родителей к вакцинации остается напряженным, нередко наблюдают необоснованные отводы от прививок, хотя в списке противопоказаний фигурируют лишь немногие позиции — иммунодефицитные состояния для живых вакцин [опасность вакцин-ассоциированного полиомиелита (ВАП), энцефалита при введении коревой вакцины], прогрессирующие заболевания нервной системы и наличие афебрильных судорог в анамнезе для АКДС (повышенный риск развития судорожного синдрома). Ни стабильные и регрессирующие поражения нервной системы, ни такие диагнозы, как «перинатальная энцефалопатия» или «гипертензионно-гидроцефальный синдром» (к сожалению, все еще весьма популярный среди детских невропатологов) не являются поводом для отсрочки прививок, как и аллергические заболевания. Регистрация в России вакцины с бесклеточным коклюшным компонентом (Инфанрикс, ГлаксоСмитКляйн Байолоджиалз, Бельгия) дает возможность прививать детей во всех сомнительных случаях.

Большинство хронических болезней в настоящее время не считают противопоказанием к вакцинации, которую с успехом проводят в периоде ремиссии, в том числе на фоне поддерживающего лечения. Более того, некоторые хронические болезни считают прямым показанием для проведения дополнительных прививок — например против гепатита А и В (вакцина Твинрикс, ГлаксоСмитКляйн Байолоджиалз, Бельгия) лицам с хроническим гепатитом С, против гепатита А — при хроническом гепатите В.

Расследование и регистрация осложнений вакцинации — важнейший метод повышения ее безопасности. Расследованию на региональном уровне подлежат все необычные нежелательные явления в поствакцинальном периоде, включая необъяснимые летальные исходы; при выявлении связи неблагоприятного события с прививкой или при наличии обоснованного подозрения на таковую сообщают в ГИСК им. Л.А. Тарасевича, где информацию изучают дополнительно. Статистика осложнений ежегодно публикуется (рис.).

Следует учитывать, что дети первых месяцев жизни все время находятся в поствакцинальном периоде, так, что практически любое заболевание может служить поводом для попыток обвинить в нем вакцинацию. Таких попыток предпринимается немало, что снижает охват вакцинацией и внушает недоверие к ней населения. Опасения во многом связаны с тем, что среди неблагоприятных событий, сопровождающих вакцинацию, наблюдают поражения нервной системы, однако, безапелляционно причислять их к осложнениям прививки, как это нередко происходит, по меньшей мере неправомерно.

Рис. Количество случаев поствакцинальных осложнений в России в 1991–2005 гг.



За последние десятилетия, особенно после отмены оспенной вакцинации, частота осложнений иммунопрофилактики резко снизилась, а с теми, которые еще имеют место, ведется планомерная борьба. Частота и структура осложнений вакцинации в России представлена на рис. и в табл. 1. Остановимся на важнейших из них.

ОСЛОЖНЕНИЕ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ПОЛИОМИЕЛИТА

ВАП может возникнуть как у привитых живой пероральной полиовакциной (до 36 дня), так и у лиц, контактировавших с ними (до 60 дней после контакта). Выявление случаев ВАП в последние годы улучшилось, чему способствовало создание в соответствии с Приказом МЗ РФ № 56/236 «О дополнительных мерах по совершенствованию эпиднадзора за полиомиелитом и острыми вялыми параличами в Российской Федерации» от 06.08.1998 г. Национального Комитета экспертов.

С 1997 г., когда в России был ликвидирован дикий полиомиелит, по 2006 г. ВАП был зарегистрирован у 102 детей (табл. 2). У большинства (86%) реципиентов ВАП развился после введения первой дозы вакцины, таким образом частота ВАП после первой дозы составляет приблизительно 1 на 115 000 привитых [1]. Этот показатель намного выше, чем ранее приводившийся в литературе (1 на 1 000 000), хотя он несколько ниже, чем, например, в Белоруссии (1 на 97 000 первых доз [2]), где данные, как и в России, были получены путем эпиднадзора за острыми вялыми параличами.

Дети, заболевшие в результате контактного заражения, в большинстве случаев не прививались против полиомиелита или получили неполный курс вакцинации. ВАП у реципиента развивается в сроки до 36 дней, вялый парез развивается на 5-й день болезни. У 82% детей в начале болезни отмечали лихорадку; рвоту, жидкий стул, срыгивания — у 28% детей. У 80% детей с ВАП имела место спинальная форма, у 20% — распространенная. Вялые параличи сохраняются при осмотре через 2 мес и сопровождаются характерными электромиографическими данными. Летальный исход зарегистрирован в 2 случаях. Чаще выявляли нижний парапарез или нижний монопарез; тетрапарез (в том числе с вовлечением дыхательной мускулатуры в 2 летальных случаях) диагностирован у 14 реципиентов и 4 контактных детей. Гемипарезы наблюдали только у реципиентов.

Случаи ВАП у реципиентов чаще всего обусловлены 3-м типом вакцинного полиовируса, у контактных выделяют все три типа вируса.

Известно, что предрасполагающим к ВАП фактором является врожденный иммунодефицит. Из признаков, которые могли бы свидетельствовать о его наличии, отмечен парапроктит (у 10 больных), гнойный лимфаденит (у 2) и флегмона (у 1), что в сумме составляет 17% общего количества реципиентов с ВАП.

Иммунологически были обследованы 23 реципиента и 7 контактных детей, что позволило в 24 (80%) случаях выявить нарушения в гуморальном звене иммунитета. У реципиентов чаще всего выявляли изолированный дефицит IgA, реже — снижение концентрации иммуноглобулинов других классов, гипогаммаглобулинемию. Снижение концентрации IgA было выявлено у 5 из 7 контактных детей с ВАП.

Развитие контактного ВАП (особенно у детей с нормальными показателями иммунитета) может быть связано с реверсией вирулентности вакцинного вируса при пассаже через кишечник человека. Это подтверждает случай ВАП у ребенка 7 мес с нормальной функцией иммунной системы, вызванный рекомбинантом вакцинных вирусов 1-го и 2-го типа [3].

Таблица 1. Частота осложнений на отдельные вакцины в 2004–2006 гг.

Вакцина	2004	2005	2006
БЦЖ	199	199	237
БЦЖ-М	52	66	102
АКДС, в том числе:	11	10	14
— аллергические	1	2	1
— неврологические	2	5	6
АДС-М, в том числе:	2	1	7
— аллергические	2	1	6
Вакцина для профилактики гриппа [инактивированная] («Гриппол»), в том числе:	–	5	278
— аллергические	–	4	278
Другие гриппозные вакцины, в том числе:	2	–	1
— аллергические	2	–	1
Вакцина против гепатита А, в том числе:	1	–	–
— аллергические	1	–	–
Вакцина против гепатита В, в том числе:	–	3	9
— аллергические	–	2	7
Вакцина против полиомиелита, в том числе:	2	4	5
— неврологические	2	4	5
Вакцина против кори, паротита, краснухи, в том числе:	3	–	4
— аллергические	3	–	3
— неврологические	–	–	1
Вакцина против клещевого энцефалита, в том числе:	3	2	–
— аллергические	3	–	–
— неврологические	–	1	–
Антирабические препараты, в том числе:	14	26	37
— аллергические	14	24	36
— неврологические	–	–	3
Всего, в том числе:	289	316	672
— аллергические	26	14	310
— неврологические	4	10	12

Таблица 2. Частота ВАП в России в 1998–2004 гг.

Год	У реципиентов	У контактных лиц	Всего
1998	5	2	7
1999	8	3	11
2000	11	1	12
2001	12	2	14
2002	9	5	14
2003	8	5	13
2004	10	4	14
2005	5	3	8
2006	8	1	9
Итого	76 (75%)	26 (25%)	102 (100%)

Поскольку детей прививают в возрасте 3 мес, когда у многих сохраняются материнские иммуноглобулины, лабораторный скрининг на иммунодефицит не будет информативен, не говоря уже о его высокой стоимости. С учетом этих данных, **профилактика ВАП представляется возможной только путем перехода на использование инактивированной полиовакцины, хотя бы на первом этапе** (в качестве 1-й, или 1-й и 2-й дозы); такая тактика при переходе от живой пероральной к инактивированной полиовакцине хорошо зарекомендовала себя в США и ряде дру-

гих стран. В России в рамках Национального проекта Здравоохранение в 2006 г. начаты закупки инактивированной полиовакцины.

ОСЛОЖНЕНИЯ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ТУБЕРКУЛЕЗА
Несмотря на неблагоприятную ситуацию с туберкулезом у взрослых, высокий охват вакцинацией новорожденных помогает сдерживать заболеваемость детей туберкулезом. Вакцина БЦЖ вызывает специфический процесс в месте инъекции, который иногда, в том числе при наруше-

нии техники внутрикожного введения, может выходить за рамки нормального, обуславливая развитие местных инфильтратов, холодных абсцессов, лимфаденитов. Как видно из табл. 2, БЦЖ и БЦЖ-М обуславливают основную массу поствакцинальных осложнений.

Среди детей с осложнениями после вакцинации БЦЖ, 68% получили вакцину в родильном доме, 15% — после выписки в поликлинику, хотя, по нашим расчетам, в поликлинике прививались всего 3% всех детей первого года жизни. Это явно указывает на роль недостаточного опыта прививочных медицинских сестер в поликлиниках, редко делающих эти прививки. Большинство осложнений наблюдали после первичной вакцинации (у 85% детей), реже — после ревакцинации 1 и 2 (9 и 5% соответственно). В табл. 3 представлена структура осложнений туберкулезной вакцинации. Наиболее часто, особенно при прививке в поликлинику, регистрируют холодные абсцессы (среди них 3–8% свищевых форм). У детей с осложнениями после вакцинации в родильном доме в структуре преобладали лимфадениты (6–12% свищевых форм). Остеиты и генерализованную БЦЖ-инфекцию наблюдали исключительно после первичной вакцинации (как БЦЖ, так и БЦЖ-М) и не отмечали после ревакцинации. Рост количества остеоитов, скорее всего, отражает улучшение отчетности и правильной интерпретации (ранее остеоиты чаще всего трак-

товали как «изолированный туберкулез костей»; такой диагноз в 2003 г. был выставлен 84, в 2004 г. — 80 детям 1–2-го года жизни. На исправление этой ситуации был направлен Приказ МЗ РФ № 109, который предписывает: «В случае невозможности верифицировать возбудителя к *M. bovis* BCG, диагноз поствакцинального осложнения устанавливается на основании комплексного обследования (клинического, рентгенологического, лабораторного)». В табл. 4 приведена частота осложнений противотуберкулезной вакцинации в 2002–2003 гг. [1] в сравнении с 1995 г. [2] (не все регионы РФ предоставляют сообщения об осложнениях, поэтому частота последних рассчитана по данным 56 регионов, регулярно присылающих соответствующую информацию). Популяционная частота остеоитов (с доказанной БЦЖ-этиологией и попавших в статистику костного туберкулеза) в 2003–2004 гг. составляла 9,7 на 100 000 первично привитых, что обуславливает необходимость пересмотра схемы вакцинации против туберкулеза. Наибольшее количество осложнений (73%) было зарегистрировано в первые 6 мес после вакцинации. В этот срок были диагностированы 75% лимфаденитов, 91% холодных абсцессов, 70% инфильтратов, 84% язв, а также 67% случаев генерализованной БЦЖ-инфекции. Через 12 мес и более после прививки были диагностированы большинство остеоитов (72%) и келоидных рубцов (87%).

Таблица 3. Количество и структура осложнений вакцинации против туберкулеза*

Вид осложнения	2000	2001	2002	2003	2004	2005**	2006***	Всего
Язва	17	8	6	5	5	11	4	56 (2,7%)
Инфильтрат	3	5	2	4	1	17	20	52 (2,5%)
Холодный абсцесс	130	127	151	194	162	75	80	919 (44,1%)
Лимфаденит	140	119	89	86	73	143	182	832 (40%)
Келоидный рубец	8	3	2	2	–	–	9	24 (1,1%)
Остеит	13	15	28	35	26	19	59	195 (9,4%)
Генерализованная БЦЖ-инфекция	1	1	4	–	–	–	–	6 (0,3%)
Итого	312	278	282	326	267	265	354	2084 (100%)

Примечание:

* По данным Центра осложнений БЦЖ-вакцинации МЗ и СР РФ;

** Расчетные данные, основанные на анализе 196 сообщений;

*** Данные, поступившие в ГИСК им. Л.А. Тарасевича.

Таблица 4. Частота осложнений (на 100 000 привитых) после вакцинации и ревакцинации БЦЖ*

Вид осложнения	Всего		Вакцинация		Ревакцинация	
	1995	2002–2003	1995	2002–2003	1995	2002–2003
Лимфаденит	11,5	11,5	19,6	16,7	2,9	1,8
Холодный абсцесс	5,9	5,8	7,8	7,3	3,9	3,2
Язва	1,7	0,4	1,0	0,3	2,5	0,7
Инфильтрат	1,5	0,2	2,0	0,2	1,1	0,3
Келоидный рубец	0,4	0,1	0,2	0,1	0,6	0,2
Остеит	0,06	2,1	0,1	3,2	–	–
Генерализованная БЦЖ-инфекция	–	0,13	–	0,2	–	–
Итого	21,1	20,3	30,9	28,1	10,9	6,1

Примечание:

* Данные о количестве привитых получены из Информационного сборника Федерального Центра Госсанэпиднадзора МЗСР РФ «Охват контингентов детей профилактическими прививками против инфекционных заболеваний в РФ в 2002–2003 гг.».

Вакцина БЦЖ-М реже дает осложнения, чем БЦЖ, что стало основанием для ее использования у всех новорожденных независимо от массы тела (Приказ МЗ РФ № 109). В 2002–2004 гг. доля осложнений после введения БЦЖ-М среди всех осложнений составляла 20%, в последующие годы, с расширением применения данной вакцины у новорожденных, этот показатель достиг 25–30%.

Мнение об увеличении частоты осложнений на вакцину БЦЖ при проведении прививки против гепатита В новорожденным опровергают данные как по России в целом, так и по регионам, в которых вели полный учет осложнений БЦЖ; его не подтверждают и мировые данные. Осложнения, помимо связанных с нарушением техники вакцинации, в значительной степени зависят от состояния иммунной системы ребенка. Известно, что генерализованная БЦЖ-инфекция развивается у детей с хронической гранулематозной болезнью, тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью, что подтверждают и наши данные (табл. 5). Большинство остеоитов, а также, по-видимому, часть лимфаденитов возникают у детей с формами врожденного иммунодефицита, связанными с нарушениями в системе интерферон γ /интерлейкин 12 (снижение продукции, нарушения функциональной активности рецепторов, что препятствует защите от внутриклеточных возбудителей). Эти данные совпадают с данными мировой литературы [5–7].

Снижению частоты осложнений во многом способствует переход на использование у детей 1-го года жизни только вакцины БЦЖ-М, а также обучение персонала. Тем не менее, поскольку большинство тяжелых осложнений развиваются после вакцинации в периоде новорожденности, целесообразно рассмотреть вопрос о возможности переноса прививки в эпидемиологически благоприятных регионах на более поздний возраст. В течение первого года жизни часть иммунодефицитных состояний проявляются клинически, а менее выраженные формы незрелости иммунной системы с возрастом компенсируются, что приведет к сокращению связанных с ними осложнений.

ОСЛОЖНЕНИЯ АКДС-ВАКЦИНАЦИИ

Осложнения на введение АКДС-вакцины наблюдаются не часто (табл. 1), вопреки распространенному мнению о ее небезопасности; последнее основано на выраженной реактогенности цельноклеточного коклюшного компонента [8]. Тем не менее, в большинстве случаев наблюдаются температурную реакцию и, реже, фебрильные судороги, легко предупреждаемые назначением жаропонижающих препаратов. За 1998–2003 гг. всего по России было сообщено о 42 осложнениях после АКДС, причем неврологичес-

кие осложнения были зарегистрированы у 22 детей (в 3 случаях — энцефалическая реакция, в 15 — афебрильные судороги, в 4 — пронзительный крик). У детей с афебрильными судорогами в дальнейшем обычно выявляют ту или иную форму эпилепсии, энцефалические реакции стойких изменений не оставляют.

Энцефалит как осложнение вакцинации против коклюша вошел во многие учебники, хотя его постулируемая аллергическая природа не соответствует тяжести и наличию стойких остаточных изменений. В Европе и ряде других стран в 1970-е годы из-за опасения энцефалита была прекращена вакцинация против коклюша, что привело к эпидемии с большим количеством тяжелых осложнений, в том числе неврологических. В частности, в ФРГ с 1979 по 1982 г. было зарегистрировано 80 000 случаев коклюша, причем у 61 больного имели место серьезные осложнения со стороны нервной системы с 15 смертельными исходами; этот урон за 4 года намного превзошел все возможные потери, связанные с вакцинацией за все десятилетия ее массового проведения.

Проведенное в 1979 г. «Британское исследование энцефалопатии» (учет всех случаев в течение 1 мес после прививки АКДС) дало неопределенные и статистически незначимые результаты. Пересмотр его результатов позволил рассматривать их как отрицательные, поскольку 10-летнее наблюдение не выявило различий в частоте серьезных остаточных изменений у привитых детей и в контроле [8]. В настоящее время высказывают обоснованные сомнения о возможности связи энцефалита с прививкой против коклюша. С 1965 по 1987 г. мы наблюдали всего 7 случаев энцефалита, расцененных как следствие АКДС; у части этих детей ретроспективно было диагностировано поражение центральной нервной системы иной этиологии. В последующие годы расследование всех подозрительных на поствакцинальный энцефалит заболеваний по России их связи с вакцинацией АКДС не выявило; в каждом случае диагностирована другая конкретная патология (вирусный энцефалит, отек мозга на фоне соматического заболевания, дегенеративные заболевания, гипогликемия на фоне незидиобластоза и т.д.).

Наши наблюдения аналогичны данным зарубежных авторов. В США методом случай-контроль на контингенте в 2 млн детей 0–6 лет, вакцинированных в течение 15 лет (1981–1995), не удалось выявить ассоциацию между развитием патологии центральной нервной системы и прививками АКДС или MMR (тривакцина корь–краснуха–паротит) в течение 90 дней до заболевания. Даже при исключении детей с заболеваниями центральной нервной системы известной этиологии, относительный риск разви-

Таблица 5. Результаты иммунологического обследования детей с осложнениями БЦЖ-вакцинации (исследования проводили в НИИ Иммунологии РАМН)

Иммунный дефект	Генерализованная БЦЖ-инфекция (n = 9)	Остеит (n = 15)	Лимфаденит (n = 10)	Всего (n = 34)
Хроническая гранулематозная болезнь	7	1	–	8
Синдром гипериммуноглобулинемии М	1	–	–	1
Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность	1	–	–	1
Дефицит интерферона γ	–	8	4	12
Нарушение активности рецепторов:				
— интерферона γ	–	2	1	3
— интерлейкина 12	–	2	5	7
Норма	–	2	–	2

тия поражения центральной нервной системы в течение 7 дней после введения АКДС составил 1,22 (доверительный интервал 0,45–3,1), а в течение 90 дней после вакцинации MMR — 1,23 (доверительный интервал 0,51–2,98); оба результата указывают на отсутствие причинной связи [9]. Видимо, дискуссию на эту тему следует считать закрытой.

Наши наблюдения показывают, что реактогенность бесклеточных вакцин ниже, по сравнению с цельноклеточными, а введение дополнительной ревакцинации в 5 лет, по рекомендации Восточноевропейской группы экспертов в области вакцинопрофилактики, возможно только при использовании бесклеточной вакцины.

ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ КОРИ И ПАРОТИТА

Осложнения на живые вирусные вакцины наблюдаются крайне редко. Преимущественно отмечают серозный менингит при введении вакцины против паротита (из штамма Л-3), либо энцефалическую реакцию при вакцинации против кори (табл. 1). Анафилактические реакции на яичный белок (коровая, паротитная вакцины) наблюдают в единичных случаях. Тем не менее, широкое применение данных вакцин, позволившее практически ликвидировать заболеваемость этими инфекциями, также не осталось без противников. Так в 1998 г. появилась статья, где обсуждалась проблема наличия причинно-следственной связи с введением вакцины MMR и развитием аутизма [10]. Следует отметить, что увеличение (в 2–3 раза) заболеваемости аутизмом и другими заболеваниями этого спектра (pervasive developmental disorders) в последние годы отмечено во многих странах (до 0,6% детского населения), однако большинство исследователей связывают этот феномен с расширением диагностических рамок данной патологии и совершенствованием диагностического процесса. Гипотеза о связи прививки с развитием аутизма, основанная на отдельных наблюдениях, была опровергнута рядом тщательно проведенных исследований, которые были обобщены 2 группами ученых [11, 12]. Тем не менее, во многих развитых странах, в том числе в России, до сих пор вопрос о связи аутизма с введением живых вирусных вакцин не сходит со страниц СМИ, снижая охват прививками и способствуя сохранению заболеваемости.

ОСЛОЖНЕНИЯ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ГЕПАТИТА В

Данные, приведенные в табл. 1, наглядно демонстрируют безопасность вакцинации против гепатита В; с 1980 г. в мире введено более 1 млрд доз вакцин, при этом описаны лишь единичные случаи анафилактического шока (1:600 000), крапивницы (1:100 000), сыпи (1:30 000), артралгии, миалгии, узловатой эритемы. Осложнения возникают преимущественно у лиц с аллергией к дрожжам, что легко выявить перед прививкой. Тем не менее, после того, как во Франции у медсестры через 2 мес после прививки против гепатита В развился рассеянный склероз, вопрос о возможной связи между ними был подвергнут всестороннему изучению. Уже первые результаты (1997 г.) показали, что повышение риска развития первого эпизода рассеянного склероза или другого демиелинизирующего заболевания после вакцинации против гепатита В если и существует, то незначительно по величине и статистически значимо не отличается от такового после другой прививки. В группе населения, получившего вакцину против гепатита В, частота рассеянного склероза оказалась такой же, как и среди не вакцинированных

(1:300 000 взрослых и 1:1 000 000 детей). Появление большого количества сообщений о развитии неврологического заболевания после прививки целиком объясняется быстрым ростом количества вакцинированных; хотя доля вакцинированных подростков была наибольшей, возрастная структура рассеянного склероза не изменилась.

Вопрос о безопасности вакцины против гепатита В обсуждался Консультативным Совещанием ВОЗ [13]. Наряду с данными из Франции и Англии, были рассмотрены результаты аналогичных исследований из США, Канады, Италии. Результатом стало заключение об отсутствии причинно-следственной связи между прививкой и демиелинизирующим заболеванием; в существующих публикациях имеет место совпадение дебюта рассеянного склероза и вакцинации по времени. Наличие связи между вакцинацией против гепатита В и рассеянным склерозом сомнительно и потому, что никакой ассоциации между гепатитом В и демиелинизирующими заболеваниями никогда отмечено не было. Совещание рекомендовало продолжать вакцинацию против гепатита В.

В ряде исследований было выявлено некоторое повышение относительного риска развития рассеянного склероза после введения вакцины против гепатита В, что позволило считать ее возможным пусковым фактором у генетически предрасположенных лиц. Аналогичный риск установлен и в отношении других вакцин (относительный риск — 1,3–1,8), причем ни в одном из исследований повышение риска не было статистически значимым (95%-е доверительные интервалы 0,4–6,0), а в ряде исследований оно вообще отсутствовало. В России нет ни одного сообщения о связи прививки с рассеянным склерозом.

ОСЛОЖНЕНИЯ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ГРИППА

В 2006 г. массовые прививки детей в организованных коллективах (более 26 млн) сопровождались кратковременными высыпаниями по типу уртикарных с частотой приблизительно 1 на 100 000 привитых. Кратковременная госпитализация потребовалась только в единичных случаях, у большинства сыпь исчезала в течение 1–2 ч самопроизвольно или после назначения антигистаминных препаратов. Каких-либо дефектов со стороны производителей вакцины обнаружено не было, в подавляющем большинстве случаев не выявлено и нарушений правил ее применения. Этот опыт, однако, показывает важность постлицензионного наблюдения за вакцинами при массовом их применении, поскольку в этих случаях удастся зафиксировать побочные явления, не выявляемые на ограниченных контингентах.

РТУТЬ-СОДЕРЖАЩИЙ КОНСЕРВАНТ В ВАКЦИНАХ

В инактивированных вакцинах содержится мертиолят (тиомерсал), даже небольшие его количества у детей с низкой массой тела могут приблизиться к минимально допустимым (в пересчете на 1 кг массы тела). В большинстве используемых в России вакцин (АКДС, АДС, АДС-М, некоторые гриппозные и менингококковые вакцины) мертиолят содержится в концентрации 1:10 000, в вакцинах против гепатита В — в концентрации 1:20 000. Таким образом, в одной прививочной дозе вакцины против гепатита В (0,5 мл) содержится ничтожное количество мертиолята — 0,025 мг. По мнению ряда авторов, мертиолят может в редких случаях sensibilizировать детей с атопией [14], однако, в каждом отдельном случае доказать роль именно этого препарата очень сложно, поскольку он вводится одновременно с другими потенциальными аллергенами.

В возобновившейся дискуссии о возможном негативном воздействии мертиолята подчеркивают потенциальную опасность увеличения его дозы при одновременном введении нескольких вакцин, содержащих этот консервант. Заседание Комиссии Конгресса США по Реформированию Правительства 18 июля 2000 г. рекомендовало рассмотреть возможности уменьшения применения мертиолята в вакцинах. В 2003 г. ВОЗ утвердила аналогичные рекомендации, в соответствии с ними, мертиолят исключен из ряда инактивированных вакцин, в первую очередь против гепатита В и гриппа. В России в настоящее время большинство вакцин против гепатита В и гриппа не содержат мертиолят. Какие-либо осложнения от мертиолята, содержащегося в вакцинах, не описаны, напротив, «борьба» с ним уже дает печальные результаты. Появление 2 работ одного автора, связавших с мертиолятом в вакцинах развитие аутизма, повлекло за собой учащение отказов от прививок против кори (хотя эти вакцины консервантов не содержат) [15]. Сенсационные сообщения в СМИ стимулируют проведение хелатной терапии (для удаления ртути!) у больных аутизмом детей; такое лечение не только бесполезно, но и может быть смертельно опасным [15].

ВАКЦИНАЦИЯ И НЕВРОПАТИИ

Ранее в США были отмечены случаи поражения плечевого сплетения, предположительно аллергической этиологии, у подростков, которым ежегодно делали прививки от столбняка перед отправкой в скаутские лагеря. Современные схемы вакцинации исключают возможность такой гипериммунизации.

Травматические повреждения седалищного нерва могут возникать при инъекциях в ягодицу, хотя рекомендации не использовать это место для введения вакцин (вводить

в латеральную мышцу бедра) существуют уже многие годы. Поскольку АКДС вводят вместе с пероральной вакциной против полиомиелита, часто возникает вопрос о дифференциальной диагностике с ВАП. Отличить от ВАП травматический неврит помогает его развитие на стороне инъекции на 1–2-е сут после прививки с быстрым обратным развитием и отсутствием остаточного пареза. Поскольку повреждение седалищного нерва клинически проявляется острым вялым параличом, все подобные случаи требуют регистрации и соответствующего обследования.

Существуют единичные сообщения о развитии после вакцинации синдрома Гийена–Барре, мы также наблюдали подобные случаи у детей. Популяционное исследование, проведенное в Великобритании (1992–2000 гг.) установило, что среди 1,8 млн человек было зарегистрировано 228 случаев синдрома Гийена–Барре (заболеваемость среди мужчин и женщин составила соответственно 1,22 и 1,45 на 100 000). В 7 случаях заболевание развилось в течение 42 дней после прививки, относительный риск составил 1,03 (доверительный интервал — 0,45–2,18), что исключает наличие причинно-следственной связи [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные данные показывают, что современные вакцины позволяют существенно снизить частоту острых инфекционных заболеваний с минимумом побочных реакций. Статистические данные, полученные благодаря созданной в соответствии с Законом об иммунопрофилактике РФ (1998 г.) системы государственных социальных гарантий в случае наступления нежелательных реакций или осложнений, позволяют четко оценить размеры проблемы и наметить пути повышения безопасности вакцинации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вундцеттель Н.Н. Поствакцинальные осложнения при массовой вакцинации против полиомиелита, туберкулеза, коклюша, дифтерии и столбняка. Автореф. дисс. канд. мед. наук. — М., 2006.
2. Ермолович М.А., Фельдман Э.В., Самойлович Е.О. и др. Характеристика иммунного статуса больных с вакциноассоциированным полиомиелитом // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2002. — № 2. — С. 42–50.
3. Черкасова Е.А., Короткова Е.А., Яковенко М.Л. и др. Длительная циркуляция полиовируса вакцинного происхождения, вызвавшего паралитическое заболевание // Вопросы вирусологии. — 2002. — № 76 (13). — С. 6791–6799.
4. Закирова Н.Р. Осложнения после вакцинации и ревакцинации БЦЖ у детей на территории России. Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1998.
5. Sasaki Y., Nomura A., Kusuha K. et al. Genetic basis of patients with bacille Calmette-Guerin osteomyelitis in Japan: identification of dominant partial interferon-gamma receptor 1 deficiency as a predominant type // J. Infect. Dis. — 2002. — V. 185 (5). — P. 706–709.
6. Somech R., Amariglio N., Spirer Z. et al. Genetic predisposition to infectious pathogens: a review of less familiar variants // Ped. Inf. Dis. J. — 2003. — V. 22 (5). — P. 457–461.
7. Casanova J.L., Blanche S., Emil J.F. et al. Idiopathic disseminated bacillus Calmette-Guerin infection: a french national retrospective study // Pediatrics. — 1996. — V. 98 (4, Pt 1). — P. 774–778.
8. Alderslade R., Bellman M.H., Rawson N.S.B. et al. National childhood encephalopathy study: a report of 1000 cases of serious neurological disorders in infants and young children from the NCES team. Her Majesty stationery office. — 1981. — P. 79–169.
9. Ray P., Hayward J., Michelson D. et al. Encephalopathy After Whole-Cell Pertussis or Measles Vaccination. Lack of Evidence for a Causal Association in a Retrospective Case-Control Study // Pediatr Infect Dis J. — 2006. — V. 25. — P. 768–773.
10. Wakefield A., Murch S., Anthony A. et al. Ileal-lymphoidnodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children // Lancet. — 1998. — V. 351. — P. 637–641.
11. Institute of Medicine. Immunization Safety Review: Vaccines and Autism. Washington, DC: National Academies Press. — 2004.
12. Demicheli V., Jefferson T., Rivetti A., Price D. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. Cochrane Database Syst Rev. 2005. — V. 4. — CD004407.
13. Conclusions from the technical consultations on safety of hepatitis B vaccines. Geneva, 28–30 September 1998. Документ ВОЗ/ЕВРО СМДС 01 01 02 — 9 октября 1998 г.
14. Patrizi A., Rizzoli L., Vincenzi C. et al. Sensitization to thimerosal in atopic children // Contact Dermatitis. — 1999. — V. 40 (2). — P. 974–979.
15. Parker A.A. et al. Implications of a 2005 measles outbreak in Indiana for sustained elimination of measles in the United States // N. Engl. J. Med. — 2006. — V. 355. — P. 447–455.
16. Hughes R.A., Charlton J., Latinovic R. et al. No Association Between Immunization and Guillain-Barre Syndrome in the United Kingdom, 1992 to 2000 // Arch Intern Med. — 2006. — V. 166 (www.archinternmed.com).
17. Таточенко В.К., Озерцовский Н.А. (ред.) Иммунопрофилактика-2007. — М., 2007.

Ю.Л. Солдатский^{1,2}, Е.К. Онуфриева², Ю.В. Стрыгина^{1,2}, Н.В. Щепин², С.Ф. Гаспарян²

¹ Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

² Детская городская клиническая больница св. Владимира, Москва

Оценка эффективности местной терапии острых фарингитов у детей препаратами, содержащими биклотимол

ИЗУЧЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ МЕСТНОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ФАРИНГИТА У ДЕТЕЙ С ПОМОЩЬЮ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ БИКЛОТИМОЛ. ЛЕЧЕНИЕ ПРОВОДИЛИ ПО ДВУМ СХЕМАМ: I-Ю ГРУППУ БОЛЬНЫХ (22 РЕБЕНКА) СОСТАВИЛИ ПАЦИЕНТЫ, ПОЛУЧАВШИЕ ТАБЛЕТКИ ДЛЯ РАССАСЫВАНИЯ, СОДЕРЖАЩИЕ БИКЛОТИМОЛ, ЛИЗОЦИМ И ЭНОКСОЛОН; В ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ II-Й ГРУППЫ (24 РЕБЕНКА) ДОПОЛНИТЕЛЬНО ИСПОЛЬЗОВАЛИ БИКЛОТИМОЛ В ВИДЕ ДОЗИРОВАННОГО СПРЕЯ. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ОКАЗАЛАСЬ СОПОСТАВИМОЙ, ОДНАКО, НЕСМОТРА НА НЕСКОЛЬКО СУБЪЕКТИВНО ХУДШУЮ ПЕРЕНОСИМОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ, ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ СТАТИСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМО БЫСТРЕЕ УЛУЧШАЛО ФАРИНГОСКОПИЧЕСКУЮ КАРТИНУ И СНИМАЛО БОЛЕВОЙ СИНДРОМ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ОСТРЫЙ ФАРИНГИТ, МЕСТНАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ, ДЕТИ, БИКЛОТИМОЛ.

Контактная информация:

Солдатский Юрий Львович,
доктор медицинских наук, профессор,
ведущий научный сотрудник научной
группы НИЦ при кафедре болезней уха,
горла и носа Московской медицинской
академии им. И.М. Сеченова
Адрес: 107014, Москва,
Рубцовско-Дворцовая ул., д. 1/3,
ДГКБ св. Владимира,
тел. (495) 268-83-26
Статья поступила 07.02.2007 г.,
принята к печати 14.06.2007 г.

Проблема рациональной антибактериальной терапии в последние годы привлекает пристальное внимание исследователей. Это связано как с дефектами назначения антибактериальных препаратов, в первую очередь — антибиотиков, так и с постоянно растущей резистентностью микроорганизмов к широко используемым препаратам. Особенно актуальна эта проблема в лечении острых респираторных инфекций, при неосложненном течении которых назначение системных антибиотиков не оправдано. Рациональная антибактериальная терапия предусматривает назначение препарата с целью максимально быстрого клинического и бактериологического выздоровления. При этом спектр действия препарата, обычно назначаемого эмпирически, должен соответствовать вероятному возбудителю инфекции, преодолевать, возможно, имеющиеся у микроорганизма механизмы резистентности и создавать максимальную концентрацию в очаге инфекции. К дополнительным условиям, особенно актуальным в педиатрической практике, следует отнести удобство применения лекарства и отсутствие неприятных вкусовых ощущений. Необходимо также учитывать то обстоятельство, что большинству педиатров

Yu.L. Soldatsky^{1,2}, Ye.K. Onufrieva², Yu.V. Strygina^{1,2},
N.V. Shchepin², S.F. Gasparian²

¹ I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

² St. Vladimir Children's City Clinical Hospital, Moscow

**Efficiency evaluation
of the topical therapy of acute
pharyngitis among children
by means of biclotymol-
contained medications**

THE RESEARCHERS STUDIED THE RESULTS OF THE TOPICAL ANTIBACTERIAL THERAPY OF ACUTE PHARYNGITIS AMONG CHILDREN BY MEANS OF BICLOTYMOLO-CONTAINED MEDICATIONS. THE TREATMENT WAS CARRIED ON IN TWO WAYS: THE FIRST GROUP OF PATIENTS (22 CHILDREN) WAS MADE OF THOSE, WHO RECEIVED ORO-DISPERSIBLE PILLS, CONTAINING BICLOTYMOLO, LYSOZYME AND ENOXOLONE; WHILE IN THE THERAPY OF CHILDREN FROM THE SECOND GROUP (24 CHILDREN) THEY ADDITIONALLY USED BICLOTYMOLO IN THE FORM OF A DOSING SPRAY. THE TREATMENT EFFICIENCY PROVED TO BE COMPARABLE, YET IN SPITE OF SOMEWHAT SUBJECTIVELY WORSE TOLERANCE OF THE COMBINED THERAPY ITS APPLICATION IS STATISTICALLY RELIABLE TO QUICKLY IMPROVE THE PHARYNGOSCOPICAL PICTURE AND REMOVE THE PAIN SYNDROME.

KEY WORDS: ACUTE PHARYNGITIS, TOPICAL ANTIBACTERIAL THERAPY, CHILDHOOD, BICLOTYMOLO.

постоянно приходится сталкиваться с нежеланием родителей применять системные антибиотики даже при тяжелом состоянии ребенка.

Острый фарингит, то есть воспаление фолликулов и боковых лимфоидных столбов и слизистой оболочки задней стенки глотки, является одним из наиболее распространенных клинических проявлений различных острых респираторных вирусных инфекций. Кроме того, острые фарингиты могут быть вызваны такими широко распространенными возбудителями, как стафилококки и стрептококки различных групп [1]. Изолированное поражение слизистой оболочки глотки наблюдают редко, оно обычно развивается при непосредственном воздействии на нее раздражителей — холодной пищи, холодного воздуха при длительном дыхании через рот и т.д. Учитывая ведущую роль вирусов в развитии острого фарингита, заболевание чаще наблюдают в весенне-зимний период.

При неосложненном течении заболевания обычно показана местная симптоматическая терапия. Традиционно для лечения острых фарингитов используют полоскания щелочными и дезинфицирующими растворами, обильное теплое питье, обработку задней стенки глотки раствором йода + калия йодида + глицерола (раствором Люголя) и т.д. При фолликулярном фарингите симптоматика исчезает быстрее при применении местной антибактериальной терапии, позволяющей адекватно воздействовать на слизистую оболочку ротоглотки [2]. В связи с этим для терапии неосложненных острых фарингитов целесообразно использование местных антисептических средств, обладающих как антибактериальным, так и противовирусным действием. Одним из таких препаратов для местного применения является биклотимол («Гексализ» и «Гексаспрей»; Лаборатории БУШАРА-РЕКОРДА-ТИ, Франция).

«Гексализ» (регистрационный номер П N008170 от 15.07.2005) — комплексный лекарственный препарат с противомикробным, противовирусным и противовоспалительным действием. В состав препарата входят 3 активных компонента. Биклотимол — антисептик, производное бифенолов, обладает бактериостатическим и бактерицидным действием и чрезвычайно низкой токсичностью. К биклотимолу чувствительны: *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus*, *Staphylococcus epidermidis*, стрептококки, в том числе и мутантные штаммы, устойчивые к пенициллину, оксациллину, хлорамфениколу, спирамицину, рифампицину. При местном применении биклотимол характеризуется длительным действием. Лизоцим — полипептидный фермент, фактор неспецифической защиты организма. Обладает способностью разрушать полисахариды микробной оболочки. Лизоцим подавляет рост грамположительных бактерий, грамотрицательные бактерии к нему менее чувствительны. Образует комплексы с вирусами, проявляет противовирусную активность. Обладает способностью стимулировать неспецифическую реактивность организма, синтез интерферона; оказывает противовоспалительное и муколитическое действие, нейтрализует гистамин и гистаминоподобные вещества, образующиеся в слизистой оболочке при воспалительных реакциях.

Эноксолон — комплексный тритерпен, производное глицерризиновой кислоты. По химической структуре близок к гидрокортизону. Обладает противовоспалительным действием за счет ингибирования гистаминовой, серотониновой и брадикининовой фаз воспалительной реакции, уменьшает сосудистую проницаемость, обладает выраженным антипролиферативным и антикининовым эффектом. Обладает противовирусным действием: взаимодействуя со структурами вируса, изменяет различные фазы вирусного цикла, что сопровождается необратимой инактивацией вирусных частиц, находящихся в свободном состоянии вне клеток. Блокирует внедрение активных вирусных частиц через мембрану внутрь клетки, нарушает способность вируса к синтезу новых структурных компонентов. Индуцирует образование интерферона, потенцирует механизмы фагоцитоза.

Действующим веществом препарата «Гексаспрей» (регистрационный номер П N006694 от 25.11.2005 г.) является биклотимол.

Противопоказания к применению препаратов включают возраст до 6 лет и индивидуальную непереносимость их компонентов.

Ранее сообщали об оценке эффективности препаратов, содержащих биклотимол, при лечении острых респираторных вирусных инфекций у детей с аденовирусной патологией и аллергическим ринитом, лечении взрослых больных, страдающих острым и обострением хронического фарингита, а также в послеоперационном периоде после оперативных вмешательств в глотке [3–6].

Цель исследования — изучить эффективность местной антибактериальной терапии острого фарингита у детей препаратами, содержащими биклотимол.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения в исследование:

- наличие симптомов острого фарингита;
- продолжительность заболевания до 3-х сут к моменту обращения;
- отсутствие на момент обращения показаний к назначению системных антибиотиков;
- возраст ребенка старше 6 лет;
- согласие родителей ребенка на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- развитие осложнений основного заболевания (обычно острой респираторной инфекции), при которых необходимо назначение системных антибиотиков;
- прекращение приема препаратов или нарушение режима дозирования;
- отсутствие явки на контрольный осмотр.

Исследуемые препараты были назначены 57 детям в возрасте от 6 лет 4-х мес до 16 лет, обратившихся в консультативно-диагностический центр Детской городской клинической больницы св. Владимира г. Москвы. Препараты назначали по двум схемам: I-ю группу составили дети, которые наряду с традиционной терапией получали «Гексализ» по 1 таблетке 5 раз в сут (каждые 4 ч); во II-ю группу вошли дети, получавшие дополнительно к «Гексализу» «Гексаспрей» по 2 впрыс-

кивания 3 раза в сут в перерывах между рассасыванием таблеток. Рандомизацию производили на основании порядка обращения в клинику: нечетные больные (первый, третий, пятый и т.д.) вошли в I-ю группу; четные больные (второй, четвертый, шестой и т.д.) — во вторую. Продолжительность лечения составляла 10 сут. Контрольный осмотр производили на 5-е и 10-е сут после обращения. По 4-балльной шкале врач оценивал динамику фарингоскопической картины (гиперемия слизистой оболочки, выраженность лимфоидных гранул задней стенки глотки и боковых столбов, отечность задней и боковой стенок глотки), наличие и выраженность лимфаденита (по 3-балльной шкале); болевую реакцию (по 5-балльной визуально-аналоговой шкале), переносимость препарата (по 3-балльной визуально-аналоговой шкале) больные оценивали самостоятельно.

Из исследования были исключены 6 больных, не явившихся на контрольный осмотр; у 3-х детей развился острый синусит, еще у 2-х — трахеобронхит, что обусловило необходимость назначения системных антибиотиков. Таким образом, I-ю группу составили 22 ребенка (9 мальчиков, 13 девочек; средний возраст $10,6 \pm 2,67$ лет); II-ю — 24 пациента (13 мальчиков, 11 девочек; средний возраст $10 \pm 2,56$ лет). Обе группы были сопоставимы по возрасту и полу ($p > 0,05$). В I-й группе 8 больных (36,4%) обратились в течение первых суток заболевания; 8 (36,4%) — на вторые сутки, 6 (27,2%) — на третьи сутки. Во II-й группе в течение первых суток после появления симптомов фарингита обратились 7 (29,2%) пациентов, на вторые сутки — 9 (37,5%), на третьи сутки — 8 (33,3%) детей (сроки обращения в клинику в обеих группах сопоставимы, $p > 0,05$).

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере с помощью пакета программ STATGRAPHICS Plus 3.0, Microsoft Excel 97 с использованием параметрических и непараметрических критериев. Для всех методов статистического анализа критический уровень значимости составлял 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

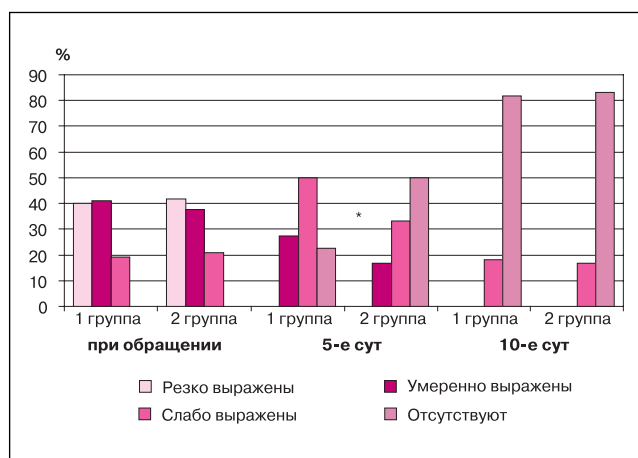
На момент обращения выраженность фарингоскопической картины в обеих группах была сопоставима ($p = 0,176$) (рис. 1). На 5-е сут лечения в обеих группах отмечено значительное улучшение фарингоскопической картины, однако положительная динамика была наибольшей у детей второй группы ($p = 0,045$). К 10-м суткам лечения фарингоскопическая картина нормализовалась у 81,8% детей I-й группы и 83,3% больных II-й группы ($p = 0,447$).

Динамика выраженности реакции регионарных лимфатических узлов в обеих группах была сопоставима: в момент обращения лимфаденит был обнаружен у 81,8% детей I-й группы и у 70,8% больных II-й группы, к моменту окончания лечения он сохранялся у 13,6 и 8,3% больных соответственно ($p > 0,05$).

Выраженность болевой реакции и/или ощущения дискомфорта в глотке (рис. 2) при обращении была сопоставима ($p > 0,05$). На 5-е сут лечения все пациенты отмечали значительное уменьшение болевого синдрома; однако к окончанию курса терапии выраженность этого симптома во II-й группе была статистически значимо ниже ($p = 0,037$). В частности, умеренно выраженная болезненность при глотании сохранялась у одного пациента I-й группы, еще четверо отмечали либо неприятные ощущения при глотании, либо чувство першения в глотке. Среди пациентов II-й группы к моменту окончания лечения слабая болезненность при глотании сохранялась только у одного ребенка.

На 10-е сут лечения пациенты оценивали переносимость препарата/препаратов и удобство их применения. В I-й группе больных 72,7% оценили этот показатель как хороший, а остальные 27,3% — как удовлетворительный. Среди больных II-й группы эти показатели были несколько хуже — родители двух пациентов пожаловались на слишком частую, по их мнению, необходимость использования лекарств. В целом, 58,3% родителей и пациентов этой подгруппы оценили переносимость препаратов как хорошую, 29,2% — как удовлетворительную, 12,5% — как не-

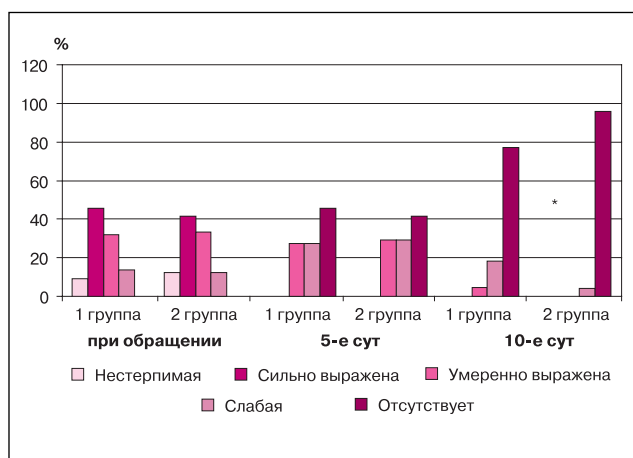
Рис. 1. Динамика фарингоскопической картины у больных в группах



Примечание:

* — $p < 0,05$.

Рис. 2. Выраженность болевой реакции и/или дискомфорта в глотке у больных в группах



Примечание:

* — $p < 0,05$.

удовлетворительную. Впрочем, при статистическом анализе различия между группами по данному показателю не были статистически значимыми ($p > 0,05$).

По нашему мнению, препараты, содержащие биклотимол, являются эффективными средствами лечения острого фарингита в педиатрической практике. Их можно использовать как в качестве монотерапии, так и в сочетании. По нашим данным, несмотря на несколько худшую субъективную переносимость комбинированной терапии, ее применение статистически значимо

быстрее улучшает фарингоскопическую картину и снимает болевой синдром. Немаловажным обстоятельством также является относительно невысокая стоимость лечения: при монотерапии она составляет до 240 руб. на курс, при сочетании препаратов возрастает до 370 руб.

Таким образом, препараты биклотимола («Гексализ» и «Гексаспрей») можно рекомендовать для широкого применения при лечении острых фарингитов у детей старше 6 лет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гаращенко Т.И., Страчунский Л.С. Антибактериальная терапия ЛОР-заболеваний в детском возрасте / Детская оториноларингология: рук. для врачей / Под ред. М.Р. Богомилского, В.Р. Чистяковой. — М.: Медицина, 2005. — Т. 2. — С. 275–317.
2. Рациональная антимикробная терапия: рук. для практикующих врачей / Под ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. — М.: Литтерра, 2003. — 1008 с.
3. Гунчиков М.В., Лезерман М.Г. Использование препарата Гексаспрей после корригирующих вмешательств на мягком небе // Рос. ринология. — 2007. — № 2. — 63 с.
4. Карпова Е.П., Соколова М.В. Лечение ОРВИ у детей с аденоидно-tonsиллярной патологией и аллергическим ринитом // Вестник педиатр. фарм. и нутрициол. — 2007. — Т. 4, № 2. — С. 66–69.
5. Полякова Т.С., Гуров А.В., Карцева Н.В. и др. Применение препарата Гексализ в лечении больных с воспалительными заболеваниями ротоглотки // Вестник оторинолар. — 2006. — № 5 (Приложение). — С. 306–307.
6. Полякова Т.С., Гуров А.В., Поливода А.М. Применение препарата Гексаспрей для местного лечения острых воспалительных заболеваний глотки // Вестник оторинолар. — 2006. — № 5 (Приложение). — С. 307–308.

МЕСТНАЯ ТЕРАПИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОРЛА

таблетки
для рассасывания
и аэрозоль



БЕРЕЖНОЕ
ЛЕЧЕНИЕ

Р.М. Торшхоева, Е.А. Вишнева, А.А. Алексеева, Л.С. Намазова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

О возможности введения противовоспалительного препарата через небулайзер при обострении бронхиальной астмы у детей

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОСВЯЩЕНО ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НЕБУЛАЙЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ БУДЕСОНИДОМ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ОБОСТРЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ. УСТАНОВЛЕНО, ЧТО ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТАКОЙ ТЕРАПИИ ДОСТИГАЕТ 100% И ПРОЯВЛЯЕТСЯ КАК В УМЕНЬШЕНИИ ВЫРАЖЕННОСТИ СИМПТОМАТИКИ, ТАК И В УЛУЧШЕНИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ, А ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ОТСУТСТВУЮТ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, БУДЕСОНИД, НЕБУЛАЙЗЕР, ДЕТИ.

Контактная информация:

Торшхоева Раиса Магометовна,
кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник отделения
стационарозамещающих технологий
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 134-03-92
Статья поступила 20.02.2007 г.,
принята к печати 14.06.2007 г.

84

Бронхиальная астма (БА) — наиболее распространенное хроническое заболевание детского возраста. По данным отечественных авторов [1] БА страдают до 5–10% детей и подростков. Наряду с высокой распространенностью отмечают и увеличение частоты тяжелых инвалидизирующих форм заболевания, иногда приводящих к смертельному исходу [2, 3].

Принятая в 1997 г. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» позволила четко определить показания к назначению медикаментозной терапии и принципы выбора лекарственных препаратов, в том числе при обострении заболевания [4]. Внедрение этой программы в лечебный процесс в стационарах привело к стандартизации подходов к диагностике и лечению БА у детей, что способствовало повышению качества лечения, обеспечило фармакоэкономический эффект и улучшило прогноз заболевания [5–7].

Неотложная помощь детям при обострении БА осуществляется ингаляционным введением растворов β_2 -адреномиметиков короткого действия и/или М-холинолитиков в сочетании с глюкокортикоидами (в частности, будесонидом — Пульмикортом) с использованием небулайзеров [8].

Тем не менее, в реальной клинической практике во многих детских медицинских учреждениях, к сожалению, лечение традиционно осуществляют по устаревшим стереотипам — назначают малоэффективные парентеральные лекарственные препараты из разных фармакологических групп. Исходы подобной терапии — увеличение количества обострений заболевания, повторных выездов бригад скорой помощи, частоты госпитализации и неоправданное повышение стоимости лечения.

Высокоэффективная и безопасная небулайзерная техника введения современных ингаляционных растворов у детей и подростков при обострении БА стала широко применяться в нашей стране в последние 5–7 лет.

Внедрение новых технологий лечения обострения БА у детей с использованием небулайзеров позволило существенно повысить эффективность лечения,

R.M. Torshkhoyeva, Ye.A. Vishniova, A.A. Alekseyeva,
L.S. Namazova

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

**Of the possibility to administer
the antiinflammatory
medication through
a nebuliser during acute
of bronchial asthma among
children**

THE RESEARCH IS DEDICATED TO THE EFFICIENCY EVALUATION OF THE BUDESONIDE-BASED NEBULISER THERAPY TO REDUCE THE EXACERBATION OF BRONCHIAL ASTHMA AMONG CHILDREN AND TEENAGERS. IT WAS UNCOVERED THAT THE EFFICIENCY OF SUCH THERAPY REACHED 100%, WHICH IS MANIFESTED BOTH IN THE DECREASE OF THE SYMPTOMATOLOGY INTENSITY AND IMPROVEMENT FOR THE INDICES OF THE EXTERNAL RESPIRATION FUNCTION, WHILE THERE ARE NO SIDE EFFECTS WHATSOEVER.

KEY WORDS: BRONCHIAL ASTHMA, BUDESONIDE, NEBULISER, CHILDREN.

снизить количество повторных вызовов скорой помощи и многократно уменьшить частоту побочных эффектов.

Цель небулайзерной терапии — доставка терапевтической дозы препарата в аэрозольной форме непосредственно в бронхи больного и получении эффекта за короткий период времени (5–10 мин).

Небулайзерная терапия, создавая высокие концентрации лекарственного вещества в легких, не требует скоординированной ингаляции с актом вдоха, что имеет существенные преимущества перед дозированными аэрозольными и порошковыми ингаляторами, применяемыми в период ремиссии болезни.

Основные показания к применению небулайзеров при лечении БА:

- необходимость применения высоких доз препаратов;
- необходимость целенаправленной доставки препарата в дыхательные пути;
- наличие осложнений при применении обычных доз лекарственных средств и высокая частота применения ингаляционных глюкокортикоидов и других противовоспалительных средств;
- возраст детей (первые годы жизни);
- тяжесть состояния (отсутствие эффективного вдоха);
- предпочтение больного.

Препараты для небулайзерной терапии применяют в специальных контейнерах, небулах, а также растворах, выпускаемых в стеклянных флаконах. Это дает возможность легко, правильно и точно дозировать лекарственное средство. Критерии эффективности проводимого лечения следующие.

- ♦ «Хорошим» считают ответ на проводимую терапию, если состояние стабильное, уменьшились одышка и количество сухих хрипов в легких; пиковая скорость выдоха (ПСВ) увеличилась на 12–15% исходной.
- ♦ «Неполным» считают ответ на проводимую терапию, если состояние нестабильное, симптомы выражены в прежней степени, сохраняются участки с плохой проводимостью дыхания, отсутствует прирост ПСВ.
- ♦ «Плохим» считают ответ на проводимую терапию, если симптомы сохраняются на прежнем уровне или нарастают, ПСВ снижается.

С целью определения эффективности и безопасности новых технологий лечения (небулайзерной терапии) и ведения детей и подростков с БА было начато данное исследование.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследуемую группу составили 97 пациентов в возрасте от 6 мес до 17 лет, обратившихся по поводу обострения БА в отделение стационарозамещающих технологий Научного центра здоровья детей РАМН. Дети были направлены на лечение в дневной стационар педиатрами, пульмонологами, аллергологами и другими специалистами по ургентным показаниям. В исследуемой группе мальчиков было 66 (68%), девочек — 31 (32%) (табл. 1). Средний возраст составил $10,04 \pm 1,2$ лет, преобладали пациенты дошкольного возраста (4–6 лет) — 33 ребенка (34,02%). Средняя продолжительность заболевания составила $7,2 \pm 1,6$ лет. За скорой медицинской помощью за последний год пациенты обследуемой группы обращались в среднем $12,0 \pm 4,2$ раз, а частота их госпитализаций по неотложным состояниям составила $9,0 \pm 1,7$ в год. Как видно из табл. 1, легкая степень обострения БА была у 24 (24,7%) больных, средняя — у 63 (65%), тяжелая — у 10 (10,3%).

Предшествующее амбулаторное лечение, получаемое пациентами, представлено в табл. 2. Большинство пациентов (76 человек, 78,4%) получали постоянную терапию, в том числе метилксантинами — 34 ребенка (35%), ингаляционными β_2 -адреномиметиками — 42 (43,2%), антигистаминными препаратами — 67 (69%), стабилизаторами мембран тучных клеток — 38 (39,1%), кромоны —

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

Показатели	Количество больных
Мальчики/девочки	66 (68%)/31 (32%)
Возраст:	
до 3 лет	9 (9,28%)
4–6 лет	33 (34,02%)
7–11 лет	31 (31,96%)
12–17 лет	24 (24,74%)
Степень тяжести обострения БА:	
легкая	24 (24,7%)
средняя	63 (65,0%)
тяжелая	10 (10,3%)

42 (43,2%), ингаляционными глюкокортикоидами — 19 (20%). 21,6% детей ранее постоянно не лечились.

В качестве противовоспалительного препарата при проведении небулайзерной терапии мы использовали ингаляционный глюкокортикоид будесонид (Пульмикорт) в возрастной дозировке в зависимости от степени тяжести обострения заболевания. При биотрансформации будесонида в печени образуются метаболиты с низкой глюкокортикоидной активностью. Низкая доза будесонида составляет 500 мкг в сут, средняя — 1000 мкг в сут, высокая — 2000 мкг в сут. Будесонид (Пульмикорт) выпускает компания AstraZeneca в форме суспензии для небулайзера в пластиковых контейнерах по 0,5 и 0,25 мг (2 мл).

Суспензию будесонида для небулайзера можно разбавлять 0,9% раствором натрия хлорида, а также смешивать с растворами сальбутамола и ипратропия бромидом.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность небулайзерной терапии будесонидом у пациентов, направленных для лечения обострения БА в отделение стационарозамещающих технологий, составила 100%. При этом частота дыхательных движений и сердечных сокращений у пациентов снизились на 13,8 и 13,4% соответственно, также уменьшились количество сухих хрипов над легкими, возбуждение, нормализовалась речь (табл. 3). ПСВ увеличилась с $205 \pm 8,5$ до $330 \pm 10,8$ л/мин (37,9%). Побочных эффектов препарата отмечено не было.

Всем пациентам исследовалась функция внешнего дыхания (ФВД). При исходном исследовании ФВД выявлено умеренное нарушение бронхиальной проходимости на уровне периферических отделов (ФЖЕЛ — 84%; ОФВ₁ — 78%; ИТ — 92%; ПСВ — 73%; МОС₂₅ — 86%; МОС₅₀ — 59%; МОС₇₅ — 54%). После проведенной клинически эффективной небулайзерной терапии проходимость бронхов восстановилась (ФЖЕЛ — 90%; ОФВ₁ — 93%; ИТ — 102%; ПСВ — 90%; МОС₂₅ — 87%; МОС₅₀ — 83%; МОС₇₅ — 86%). После проведения небулайзерной терапии приступа БА и стабилизации состояния всем пациентам были проведены клиническое, аллергологическое и иммунологическое ис-

Таблица 2. Препараты, получаемые пациентами амбулаторно

Препараты	Количество больных
Метилксантины	34 (35%)
Ингаляционные β_2 -адреномиметики	42 (43,2%)
Антигистаминные препараты	67 (69%)
Стабилизаторы мембран тучных клеток	38 (39,1%)
Ингаляционные глюкокортикоиды	19 (20%)
Кромоны	42 (43,2%)
Ранее не лечились	21 (21,6%)

следования. В ходе обследования у всех пациентов была подтверждена атопическая форма БА. Наследственность по аллергическим заболеваниям (БА, атопический дерматит, аллергический ринит, поллинозы) была отягощена у 74 пациентов (табл. 4). Как видно из табл. 4, обострение БА на фоне острой респираторной инфекции отмечалось у 91 пациента, на физическую и эмоциональную нагрузку — у 46 и 28 соответственно, метеопатические реакции способствовали обострению БА у 27 детей. У всех пациентов БА сочеталась с другими проявлениями аллергии, в том числе с круглогодичным аллергическим ринитом/риносинуситом у 81, поллинозом — у 42, атопическим дерматитом — у 31, пищевой и лекарственной аллергией — у 38 и 17 пациентов соответственно. Следует отметить, что 36 (37,1%) детей ранее у аллерголога и/или пульмонолога не наблюдались. Элимина-

Таблица 3. Результаты небулайзерной терапии

Показатели	До лечения	После лечения
Частота дыхательных движений, в мин	25,3	21,8*
Частота сердечных сокращений, в мин	94,6	81,9*
Речь, баллы	1,72	1,04*
Пиковая скорость выдоха, л/мин	205	330**
Частота госпитализаций, за 1 год	9	2
Частота вызовов скорой медицинской помощи, за 1 год	12	5
Побочные эффекты	—	
Эффективность	97 (100%)	

Примечание:

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$.

Таблица 4. Результаты обследования пациентов в отделении стационарозамещающих технологий

Показатель	Количество больных
Отягощенная по аллергическим болезням наследственность:	
по линии отца	21
по линии матери	53
Факторы, вызвавшие обострение:	
острая респираторная инфекция	91
физической нагрузки	46
эмоциональной нагрузки	28
метеопатические реакции	27
Сопутствующие аллергические болезни	
круглогодичный аллергический ринит/риносинусит	81
поллиноз	42
атопический дерматит	31
пищевая аллергия	38
лекарственная аллергия	17
Наблюдение аллерголога/пульмонолога	61
Соблюдение элиминационного режима	48

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Студеникин М.Я., Балаболкин И.И. Аллергические болезни у детей. — М., 1998. — 183 с.
2. Nelson H.S., Chapman K.R., Ryke S.D. et al. Enhanced synergy between fluticasone propionate and salmeterol inhaled from a single inhaler versus separate inhalers // J. Allergy. Clin. Immunol. — 2003. — H2(1). — P. 29–36.
3. Геппе Н.А. // Пульмонология. — 2001. — Т. 11, № 2. — 53 с.
4. Неотложная терапия бронхиальной астмы у детей. Пособие для врачей / Под ред. А.А. Баранова. — М., 1999.

ционный режим в быту не соблюдался у половины (49) детей. По результатам скарификационных кожных проб была выявлена высокая сенсибилизация, в том числе к бытовым аллергенам — у 63 пациентов, к пыльцевым — у 57, к эпидермальным — у 41, к пищевым — у 32 пациентов (табл. 5). Как видно из табл. 5, у пациентов с БА чаще всего выявляли поливалентную сенсибилизацию к бытовым и пыльцевым аллергенам или к бытовым и эпидермальным аллергенам. Высокая концентрация общего IgE отмечена у 76 пациентов (в среднем она составляла $519 \pm 142,2$ МЕ/мл). Таким образом, у детей был подтвержден вызванный сенсибилизацией организма к экзогенным аллергенам IgE-опосредуемый механизм аллергических реакций, составляющий патогенетическую основу атопической БА. После проведенного в отделении обследования и назначения комплексной противоастматической терапии будесонидом через небулайзер в соответствующих дозировках (для осуществления контроля за течением БА) дети продолжали наблюдаться амбулаторно и получать противовоспалительную терапию в течение 1 года. Уже в первый месяц контрольного периода мы не зарегистрировали ни одного приступа БА. По истечению года катamnестически было констатировано уменьшение частоты вызовов скорой помощи и госпитализаций пациентов соответственно в 2,5 и 4,5 раза. Таким образом, небулайзерная терапия обострения БА у детей и подростков обладает большими преимуществами за счет высокой эффективности, безопасности, удобства, неинвазивности метода введения лекарств, отчетливого предпочтения пациентов.

Таблица 5. Результаты исследования ФВД, аллергологических и иммунологических тестов

Аллергологические и иммунологические исследования		
		Количество больных
Сенсибилизация:		
к бытовым аллергенам		63
к пыльцевым аллергенам		57
к эпидермальным аллергенам		41
к пищевым аллергенам		32
Концентрация общего IgE, МЕ/мл		519
Функция внешнего дыхания		
Показатели*	До лечения	После лечения
ФЖЕЛ	84%	90%
ОФВ ₁	78%	93%
ИТ	92%	102%
ПСВ	93%	74%
МОС ₂₅	86%	78%
МОС ₅₀	59%	83%
МОС ₇₅	54%	106%

Примечание:

ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1 с; ИТ — индекс Тиффно; МОС_{25/50/75} — мгновенная объемная скорость на уровне 25/60/75% от начала форсированного выдоха.

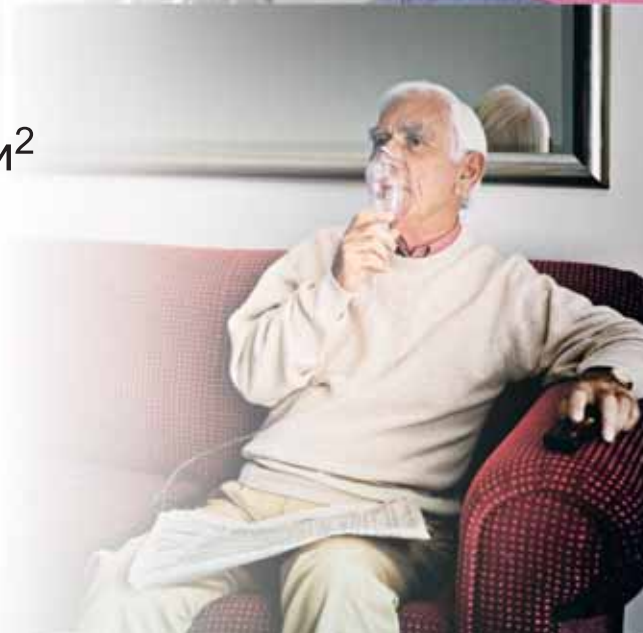
5. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / Под ред. А.Г. Чучалина. — М., 2002.
6. Авдеев С.Н. // Рус. мед. журн. — 2002. — Т. 10, № 5. — 255 с.
7. Намазова Л.С., Огородова Л.М., Геппе Н.А. Бронхиальная астма // Педиатрическая фармакология. — 2006. — Т. 3, № 2. — С. 12–25.
8. Царькова С.А., Абелевич М.М. // Педиатрическая фармакология. — 2003. — Т. 1, № 2. — 36 с.

Пульмикорт®

Суспензия®

(БУДЕСНИД)

- ✓ Эффективная альтернатива системным глюкокортикостероидам при лечении бронхиальной астмы и ХОБЛ¹
- ✓ Высокий профиль безопасности²
- ✓ Единственный ингаляционный глюкокортикостероид, зарегистрированный для детей с 6 месяцев³



Рекомендуемые дозы

	Взрослые	Дети (6 месяцев и старше)
Начальная дозировка	1-2 мг/сут	0,25-0,5 мг/сут
Дозировка при поддерживающем лечении	0,5-4 мг/сут	0,25-2 мг/сут
лечение обострений	доза может быть увеличена	
В международных и Российских клинических исследованиях доза Пульмикорта суспензии при лечении обострений составляла 4-8 мг в сутки у взрослых и 2 мг в сутки у детей ⁴		
Рекомендуемые дозы не зависят от массы тела!		
При достижении стабильного контроля необходимо понизить дозу до наименьшей эффективной.		

Дозы Пульмикорта суспензии для небулизации:

Доза в мг	Объем суспензии Пульмикорта для небулизации	
	0,25 мг/мл	0,5 мг/мл
0,25	1 мл*	-
0,50	2 мл	-
0,75	3 мл	-
1,00	4 мл	2 мл
1,50	-	3 мл
2,00	-	4 мл

*Необходимо добавить 0.9% NaCl до объема 2 мл

Краткая инструкция по применению

Состав

1 мл препарата содержит в качестве активного компонента: будесонида 0,25 мг или 0,5 мг.

Показания к применению

Бронхиальная астма, требующая поддерживающей терапии ГКС и хроническая обструктивная болезнь легких.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к будесониду, дети до 6 месяцев.

Способ применения и дозы

Дозировка Пульмикорта суспензии для ингаляций подбирается индивидуально. Рекомендуется титровать дозу до минимально эффективной поддерживающей дозы последостигения оптимального контроля симптомов бронхиальной астмы. Рекомендуется принимать препарат один или два раза в день. Дневная доза 0,25-1 мг может приниматься в один прием.

Рекомендуемая начальная дозировка:

Взрослые/пожилые пациенты: 1-2 мг в сутки. Дети 6 месяцев и старше: 0,25-0,5 мг в сутки. При необходимости доза может быть увеличена до 1 мг в сутки.

Дозировка при поддерживающем лечении:

Для всех пациентов желательно определить минимальную эффективную поддерживающую дозу.

Взрослые/пожилые пациенты: 0,5-4 мг в сутки (суммарная дневная доза).

В случае тяжелых обострений доза может быть увеличена.

Дети 6 месяцев и старше: 0,25-2 мг в сутки (суммарная дневная доза).

Прием препарата один раз в день.

Побочные действия

Легкое раздражение горла, кашель, охриплость голоса.

Кандидоз ротоглотки.

Немедленная и замедленная реакция, гиперчувствительности, включая сыпь, контактный дерматит, крапивницу, ангионевротический отек.

Психоневрологические симптомы, такие как повышенная нервная возбудимость, депрессия, нарушения поведения.

Форма выпуска

Суспензия для ингаляции в контейнерах из LD-полиэтилена — содержит 2 мл суспензии. 5 контейнеров помещаются в конверт из ламинированной фольги. В картонной коробке 4 конверта.

Информация предназначена для медицинских специалистов: Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по применению

1. Higenbottam T et al. BioDrugs 2000; 14:247-254. Maltais et al. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165:698-703
2. Andrew M et al. CHEST 1998; 114: 1022-27

3. Лекарственные препараты В России: справочник Видаль. М.: АстраФармСервис, 2006

4. Цой А.Н. и др. 2002, Ediger et al 2001, Авдеев С.Н. и др. 2003, Maltais et al 1999, de Blic et al, 1996

Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в представительство компании АстраЗенека ЮК Лимитед 119334, Москва, ул. Вавилова, д. 24, стр. 1.
тел.: +7(495) 799 56 99, факс: +7(495) 799 56 98 www.astrazeneca.ru

АстраЗенека

С.С. Антонова¹, В.В. Ботвиньева², Л.С. Намазова²¹ Ярославская государственная медицинская академия² Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Клинико-иммунологическое обоснование применения пробиотического препарата для профилактики обострений хронического аденоидита у детей

В СТАТЬЕ ПРИВЕДЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА БИФИФОРМ МАЛЫШ (ФЕРРОСАН, ДАНИЯ) У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ АДЕНОИДИТОМ. ПОЛУЧЕНО ДОСТОВЕРНОЕ УЛУЧШЕНИЕ НОСОВОГО ДЫХАНИЯ, УМЕНЬШЕНИЕ АДЕНОИДНЫХ ВЕГЕТАЦИЙ. ПРИ ЭТОМ У ДЕТЕЙ НОРМАЛИЗОВАЛИСЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ: УРОВЕНЬ IgG, ОБЩИЙ IgE И ИНТЕРЛЕЙКИНА 4 (IL 4). БОЛЕЕ ЧЕМ В 90% СЛУЧАЕВ УДАЛОСЬ ИЗБЕЖАТЬ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ АДЕНОИДОВ, ЗАМЕНЕННОГО БЕЗБОЛЕЗНЕННЫМ, БЕЗОПАСНЫМ И ЭФФЕКТИВНЫМ, КОНСЕРВАТИВНЫМ МЕТОДОМ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ИНТЕРЛЕЙКИНЫ, ИММУНОГЛОБУЛИН Е, ПРОКАЛЬЦИТОНИН (ПКТ), КОРТИЗОЛ, АДЕНОИДИТ.

88

Контактная информация:

Ботвиньева Виктория Владимировна,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая лабораторией иммунологии
и молекулярной диагностики Научного
центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2,
тел. (495) 967-14-39
Статья поступила 18.08.2006 г.,
принята к печати 14.06.2007 г.

Заболевания ЛОР-органов по-прежнему остаются одной из основных проблем педиатрии и оториноларингологии. В первые годы жизни лидирующее положение среди заболеваний ЛОР-органов у детей занимают патологические изменения аденоидных вегетаций [1]. В 32% случаев аденоидные вегетации сопровождаются воспалительным процессом, то есть имеет место аденоидит (острый или хронический), что может быть причиной возникновения, рецидивирования и хронизации заболеваний верхних и нижних дыхательных путей [2].

Разнообразие нервных элементов лимфаденоидной ткани глоточного кольца говорит о многообразии рецепторной функции и нервно-рефлекторных связей с различными органами. При аденоидитах нарушается насыщение кровью тканей [3].

Известно, что длительно протекающие в слизистой оболочке носа и околоносовых пазух воспалительные процессы приводят к угнетению местных защитных механизмов, в том числе в виде снижения уровней секреторного IgA [4]. В детском возрасте хронический аденоидит занимает первое место среди патологий верхнего отдела дыхательных путей, причем отмечается дальнейшая тенденция к росту заболеваемости. При длительном течении аденоидита и отсутствии лечения могут развиваться местные и общие осложнения.

Важность органосохраняющего лечения аденоидита определяется ролью и положением миндалин лимфоглоточного кольца в системе иммунологической защиты организма в качестве регионального центра мукозального иммунитета. И только при отсутствии эффекта от консервативной терапии, наличии осложнений по строгим показаниям проводят хирургическое лечение — аде-

S.S. Antonova¹, V.V. Botvinieva², L.S. Namazova²¹ Yaroslavl' State Medical Academy² Scientific Center of Children Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Clinical and immunological substantiation of the probiotic medicine application to prevent the exacerbations of the chronic adenoiditis among children

THE ARTICLE DEALS WITH THE EFFECTS OF THE PROBIOTIC MEDICINE AMONG THE PATIENTS, SUFFERING FROM CHRONIC ADENOIDITIS. THE RESEARCHERS HAVE RECEIVED SOME RELIABLE IMPROVEMENT OF THE NASAL BREATHING AND DECREASE OF THE ADENOID VEGETATIONS. MOREOVER, THE CHILDREN SHOWED NORMAL IMMUNOLOGICAL INDICES: IgG LEVEL, GENERAL IgE AND INTERLEUKIN 4 (IL 4). IN OVER 90% OF CASES, THE RESEARCHERS WERE ABLE TO AVOID ANY SURGICAL TREATMENT OF ADENOIDS, BY REPLACING IT WITH A PAINLESS, SAFE AND EFFICIENT, CONSERVATIVE METHOD.

KEY WORDS: INTERLEUKINS, IGE, PROCALCITONIN (PCT), CORTISOL, ADENOIDITIS.

нотомию. У детей с отягощенным преморбидным фоном ОРИ без адекватного лечения часто принимают осложненное течение и способствуют развитию обострения хронического аденоидита [3]. Хронический аденоидит чаще всего обусловлен наличием микст-инфекции. Применение антибактериальной терапии в связи с ее иммуносупрессорным действием также может способствовать хронизации процесса и активации условно-патогенной флоры [1]. В связи с этим большое значение в тактике лечения в последние годы отводится иммунотерапии.

Носоглоточная миндалина играет важную роль в иммуногенезе и местной защите слизистых оболочек верхних дыхательных путей от инфекции, поэтому хирургический метод лечения хронического аденоидита нельзя считать целесообразным.

В настоящее время особое внимание уделяется использованию пробиотиков, так как они способствуют активации иммунных факторов. Как известно, иммунная система кишечника обеспечивает элиминацию или связывание антигена, что обусловлено местным синтезом иммуноглобулинов и других факторов защиты.

Целью данного исследования является изучение клинико-иммунологической эффективности применения современного пробиотического препарата Бифиформ Малыш (Ферросан, Дания) у детей с хроническим аденоидитом. Одна жевательная таблетка препарата содержит натуральные бактерии двух видов: *Bifidobacterium lactis* (BB-12) — 10^9 КОЕ и *Lactobacillus GG* (LGG) 10^9 КОЕ, витамины B_1 — 0,4 мг и B_6 — 0,5 мг.

Лактобациллы GG (LGG) поддерживают естественную защиту человека, стимулируют специфический и неспецифический иммунный ответ, поддерживают барьерную функцию кишечника, снижают риск проникновения антигенов во внутреннюю среду организма человека, стимулируют выработку секреторных и сывороточных IgA — антител [4]. Витамин B6 необходим для развития реакции антителообразования и фагоцитарной функции нейтрофилов [4].

Обследовано 70 (62,9%) детей в возрасте от 2-х до 6 лет с хроническим аденоидитом. 44 мальчика и 26 девочек. Распределение больных по возрасту и полу представлены на рис. 1, из которого видно, что преобладали дети 4–6 лет, и чаще хроническим аденоидитом болели мальчики.

Всем детям при проведении исследования (до начала 1-го профилактического курса и после 3-го профилактического курса) были использованы следующие иммунологические методы. Уровень кортизола сыворотки крови определяли с помощью автоматической иммунодиагностической

системы Vitros Eci на молекулярном уровне. Содержание иммуноглобулинов G, A, M в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии (РИД) с использованием соответствующих антисывороток и стандарта производства НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова. Уровень общего IgE, фактора некроза опухоли α (TNF α) и интерлейкина (IL) 4 определяли методом ELISA с использованием реактивов «Диаплюс» и ICN на многоканальном спектрофотометре «Сапфир». SigA в секрете ротоглотки (слюна) определяли методом ИФА с использованием антисывороток производства Вектор — Бест (Россия).

Полученные результаты сопоставляли, кроме того, с нормативами, опубликованными ранее В.В. Ботвиньевой: использованы результаты исследования интерлейкинов в крови, SigA в слюне и иммуноглобулинов G, A, M в крови у здоровых детей (контрольная группа) [4].

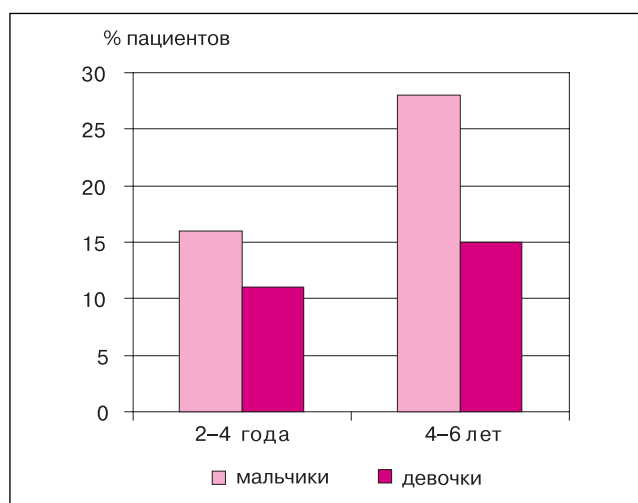
Контрольную группу составили 20 здоровых пациентов, проходивших диспансеризацию, у которых были исключены острые и хронические заболевания. Эти дети в течение последних 2-х мес не болели, не подвергались вакцинации, не получали пробиотики и витамины. Все группы детей были сопоставимы по возрасту, имели II-ю группу здоровья. Дети находились в одинаковых условиях, наблюдались в один и тот же период времени. Исследование проведено слепым методом в период с мая 2005 по май 2006 г.

Для клинико-иммунологических наблюдений и исследований были сформированы 2 группы детей: I-я группа — 50 больных, которые получали Бифиформ Малыш в возрастных дозах: с 2-х до 3-х лет — по 1-й жевательной таблетке 2 раза в сут, дети старше 3-х лет — по 2 жевательные таблетки 2 раза в сут в течение 10 дней. Во II-й группе (плацебо) — 20 детей принимали аскорбиновую кислоту по 1 драже (0,05 г) 2 раза в сут в течение 10 дней. Профилактические курсы проводились 3 раза в течение года (сентябрь, январь, май) по 10 дней. Первый профилактический курс начинали после предварительно проведенного консервативного лечения хронического аденоидита. Начинали консервативное лечение с элиминационной терапии, которая способствует очищению полости носа и носоглотки от патологического содержимого. Для этого использовали солевые растворы, муколитические препараты (при густом и вязком секрете). После этого применяли местные антисептические средства.

Клиническое наблюдение включало изучение медицинской документации, ежедневный врачебный осмотр, измерение температуры тела, регистрировали все возникавшие клинические симптомы ОРИ. Проводилось катamnестическое обследование после окончания профилактического курса. Оценка профилактической эффективности и переносимости пробиотика по показателям заболеваемости детей в сравниваемых группах, а также по выраженности и продолжительности клинических проявлений ОРИ в случаях их развития. Заболеваемость ОРИ регистрировалась в медицинских документах до начала наблюдения и после проведения профилактических курсов в обеих группах. Эффективность препарата в группе, получавшей пробиотик, оценивалась как отличная, если на фоне приема не развилось ни одного случая ОРИ, хорошая — 1–2 случая ОРИ в легкой форме, удовлетворительная — 3–4 случая заболевания, неудовлетворительная — не наблюдалось никакого эффекта от введения препарата. Переносимость препарата считалась хорошей при отсутствии побочных реакций на введение препарата: ни у одного ребенка побочных реакций не обнаружено.

До начала исследования у детей обследуемой группы клинически аденоидит проявлялся насморками или заложенностью носа, кашлем, частыми простудными заболеваниями. При осмотре отмечалось затруднение носового

Рис. 1. Распределение пациентов по возрасту и полу



дыхания, приоткрытый рот, гнусавый голос, храп. Окончательный диагноз ставился после проведения задней риноскопии, рентгенографии носоглотки в сагиттальной проекции. У всех детей определялось скопление патологического отделяемого в задних отделах полости носа и носоглотке. Отмечались выделения из полости носа, а чаще — стекание отделяемого по задней стенке глотки (с развитием вторичного фарингита), кашель по утрам или после дневного сна. Атопическим дерматитом страдали 42,9% пациентов, частые (до 10 раз в год) респираторные заболевания отмечались у 94% детей.

В начале исследования у 60% детей первой группы из носа в большом количестве высевался β -гемолитический стрептококк, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, что способствовало поддержанию воспалительного процесса в носоглотке. Исследование состава микрофлоры после проведения профилактического курса пробиотического препарата у детей с хронической носоглоточной патологией показало, что до 10% уменьшилась доля детей, выделявших *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, и, соответственно, увеличилась доля выделителей сапрофитной флоры, что подтверждало купирование воспалительного процесса в носоглоточной миндалине. Во II-й группе под влиянием лечения положительных сдвигов не выявлено.

У 20% детей I-й группы выявлен дефицит содержания slgA в слюне — основного фактора местного иммунитета (во входных воротах инфекции), обеспечивающего местный иммунитет слизистых, препятствующего процессам адгезии и адсорбции возбудителей (бактерий и вирусов) на чувствительных клетках и свидетельствующем о значительном снижении защитной функции слизистой носоглотки. У 67% содержание slgA было снижено по сравнению с нормой.

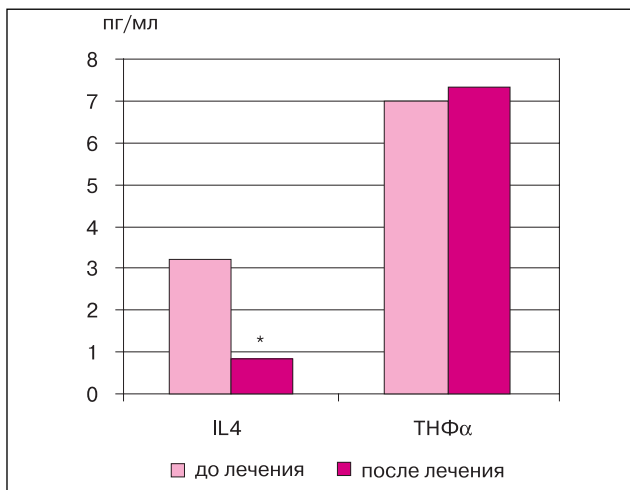
У 6 (8,6%) детей slgA значительно был выше нормальных значений, по-видимому, это обусловлено частой антигенной нагрузкой.

У детей группы плацебо после проведения курса аскорбиновой кислоты уровень slgA оставался по-прежнему на низком уровне, в то время как у детей I-й группы он достоверно увеличился и соответствовал норме ($p < 0,001$). Это позволяет сделать выводы, что при приеме пробиотика Бифиформ Малыш активность образования slgA эпителиальными клетками в секретах ротоглотки возрастает, так как система образования slgA , согласно данным литературы, является автономной и не зависит от регулирующих механизмов общего и гуморального иммунитета [3, 4].

У 8 из 50 обследованных детей I-й группы выявлен парциальный (до 0,3 г/л) селективный дефицит IgA в крови, у 84% IgA был ниже нормы (табл.). Уровень IgG у детей обеих групп было значительно выше нормы ($p < 0,001$), по-видимому, за счет частых антигенных воздействий.

При повторном исследовании на фоне применения пробиотического препарата наблюдалось достоверное снижение средних геометрических уровней IgE ($p < 0,001$), а у

Рис. 2. Содержание интерлейкина 4 (IL 4) и фактора некроза опухоли (TNF α) у детей с хроническим аденоидитом до и после лечения



Примечание:

* — $p < 0,05$, по сравнению с показателем до лечения.

пациентов, получавших аскорбиновую кислоту, содержание IgE оставалось на прежнем уровне (табл.). Как видно из рис. 2, на фоне приема пробиотика отмечалось достоверное снижение IL 4 ($p < 0,05$).

При индивидуальном анализе показателей оказалось, что у 21 из 70 больных (30%) отмечались высокие уровни IL 4 и IgE ($p < 0,001$) (маркеры активации Th₂ клеток), что свидетельствует об атопической конституции.

Уровень TNF α в сыворотке крови лишь у 2-х детей был достоверно выше нормы ($p < 0,01$), у них в анамнезе отмечались частые бактериальные инфекции в виде стрептодермии, гнойных отитов, ОРВИ. У остальных детей уровень TNF α был в пределах возрастной нормы до и после лечения (рис. 2).

Содержание кортизола в сыворотке крови у детей с хроническим аденоидитом не превышало нормальные величины в обеих группах, а также не менялось в течение года и при разных методах лечения.

Проспективное наблюдение в течение 12 мес показало уменьшение числа обострений хронического аденоидита и случаев ОРВИ у наблюдаемых детей. До начала нашего наблюдения заболеваемость в сравниваемых группах была аналогичной и составляла $10,2 \pm 0,36$ в год.

У детей после проведенного профилактического лечения пробиотическим препаратом наблюдалось улучшение носового дыхания, уменьшение воспалительного процесса (исчезла гиперемия слизистых зева и носа). В течение года улучшался цвет лица, носовой тип дыхания пришел на смену ротовому, исчез гнусавый голос и храп во сне. На контрольных рентгенограммах отчетливо видно уменьшение аденоидных вегетаций на одну степень.

Таблица. Уровни иммуноглобулинов в сыворотке крови у детей, включенных в исследование ($M \pm m$)

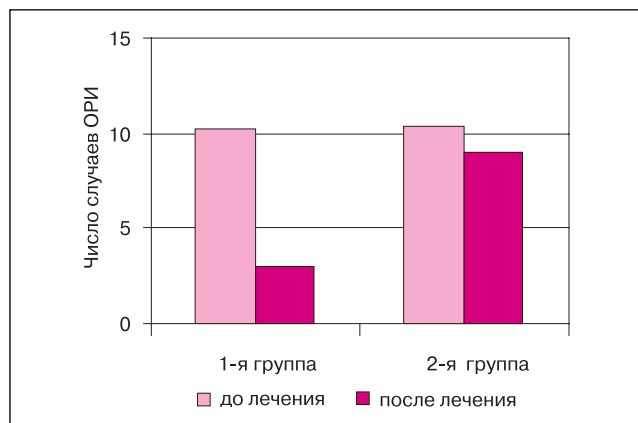
Иммуноглобулины	I-я группа		II-я группа		Контрольная группа
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
IgG, г/л	11,58 $\pm$ 0,12*	8,45 $\pm$ 0,06	12,11 $\pm$ 0,15	10,2 $\pm$ 0,1	8,49 $\pm$ 0,12
IgA, г/л	0,92 $\pm$ 0,08	0,76 $\pm$ 0,1	0,87 $\pm$ 0,06	0,84 $\pm$ 0,04	0,79 $\pm$ 0,02
IgM, г/л	1,14 $\pm$ 0,12	0,94 $\pm$ 0,12	1,17 $\pm$ 0,15	1,01 $\pm$ 0,14	0,96 $\pm$ 0,03
IgE ср. geometr. и доверит. интервал, МЕ/мл	188 $\div$ 216	86 $\div$ 174	176 $\div$ 212	120 $\div$ 195	до 60

Примечание:

* $p < 0,01$, по сравнению с контрольной группой;

* $p < 0,05$, по сравнению с результатом до лечения.

Рис. 3. Частота острых респираторных инфекций в группах детей, получавших пробиотический препарат (I-я группа) и аскорбиновую кислоту (плацебо)



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Радциг Е.Ю. Новые возможности местной терапии аденоидитов у детей // Лечащий врач. — 2006. — № 6. — С. 81–82.
2. Pelto L. et al. Probiotic bacteria down — regulate the milk — induced inflammatory response in milk-hypersensitive subjects but have an immunostimulatory effect in healthy subjects // Clin. Exp. Allergy. — 1998. — № 28. — Р. 1474–1479.
3. Лещенко В.И. Консервативное лечение гипертрофии глоточной миндалины // Биологическая медицина. — 2006. — Т. 12, № 2. — С. 50–51.

После проведения профилактического курса в I-й группе детей заболеваемость ОРИ снизилась до $3,0 \pm 0,3$ ($p < 0,05$). Во II-й группе количество обострений и случаев ОРИ изменилось незначительно и составляло $9,2 \pm 0,5$ (рис. 3).

Следует отметить, что за весь период наблюдения среди детей, получавших пробиотический препарат, не заболело ни разу 38 из 50 (76%) человек, а среди получавших аскорбиновую кислоту — только 5 из 20 (25%) детей.

Таким образом, клинически профилактический эффект пробиотического препарата Бифиформ Малыш проявляется в снижении частоты обострений хронической носоглоточной патологии и уменьшении случаев ОРИ, так как оказывает благоприятное влияние на лимфоэпителиальное кольцо. Следовательно, Бифиформ Малыш может быть использован для профилактики обострений хронической патологии носоглотки у детей, начиная с 2-летнего возраста сезонными курсами 2–3 раза в год.



для ЗДОРОВОГО ПИЩЕВАРЕНИЯ



Перед употреблением ознакомьтесь с инструкцией по применению

Бифиформ®

- Бифиформ единственный комбинированный пробиотик с кишечнорастворимой капсулой.
- Бифиформ не имеет противопоказаний и побочных эффектов.
- Курсовая стоимость приема Бифиформ ниже, чем у других пробиотиков.

Ferrösan

Производитель: "Ферросан А/С", Дания



www.biform.ru

Регистрационный номер: Р № 013677/01 – 2002

От редакции

Уважаемые читатели! Как мы уже писали ранее (№ 5 за 2006 г.) в рекомендации по ведению больных астмой в последнее время были внесены существенные изменения (новая редакция GINA, 2006 г.). Пациентов с наиболее тяжелым течением астмы, нуждающихся в 5-й ступени терапии, особенно среди детей, к счастью, не так уж много. Но именно они являются наиболее трудными для лечения как в стационарах, так и в амбулаторном звене. И именно для них разработаны очень перспективные иммунобиологические средства — анти-IgE препараты, о которых мы сегодня написали для вас.

С уважением, Л.С. Намазова

Анти-IgE терапия — прорыв в лечении бронхиальной астмы

Глобальная стратегия по лечению и профилактике астмы (GINA-2006) [1].

Подход к терапии бронхиальной астмы на основе контроля заболевания (у детей старше 5 лет, подростков и взрослых)

СНИЖАТЬ		Подход к терапии				
Уровень контроля						
Контроль		Поддерживать, определить наименьшую ступень терапии для сохранения контроля				
Неполный контроль		Рассмотреть необходимость «ступени вверх» для достижения контроля				
Неконтролируемая		«Ступень вверх» до достижения контроля				
Обострение		Лечить как обострение				
ПОВЫШАТЬ						

СНИЖАТЬ		Ступени терапии					ПОВЫШАТЬ		
Ступень 1		Ступень 2		Ступень 3		Ступень 4		Ступень 5	
Обучение пациента. Контроль над окружающей средой									
β ₂ -агонист с быстрым началом действия по потребности									
Варианты выбора препаратов для контроля заболевания	Выберите одно		Выберите одно		Добавьте один или несколько		Добавьте один из двух или оба		
	ИГКС* в низких дозах		ИГКС в низких дозах плюс ДДБА		ИГКС в средних или высоких дозах плюс ДДБА		Пероральный ГКС** (наименьшая доза)		
	Антилейкотриеновый препарат***		ИГКС в средних или высоких дозах		Антилейкотриеновый препарат		Анти-IgE-терапия		
			ИГКС в низких дозах плюс антилейкотриеновый препарат		β ₂ -агонист с быстрым началом действия по потребности				
			ИГКС в низких дозах плюс теофиллин медленного высвобождения						

Примечание:

* ИГКС — ингаляционный кортикостероид; ** ДДБА — β₂-агонист длительного действия; *** Антагонист рецепторов или ингибитор синтеза. Альтернативные препараты для купирования симптомов: ингаляционные антихолинергические препараты, пероральные β₂-агонисты короткого действия, некоторые ДДБА и теофиллин короткого действия. Регулярное назначение β₂-агонистов короткого и длительного действия не рекомендуется в отсутствие регулярной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами.

Ксолар (омализумаб) — гуманизированные моноклональные антитела к иммуноглобулину Е (IgE), полученные на основе рекомбинантной ДНК. Омализумаб связывается с IgE и предотвращает его взаимодействие с высокоаффинным рецептором на поверхности тучных клеток и базофилов, снижая уровень свободного IgE, который является пусковым фактором каскада аллергических реакций. Пик концентрации препарата в сыворотке крови достигается в среднем через 7–8 дней. В экспериментальных исследованиях не выявлено специфического накопления омализумаба в каких-либо органах и тканях. При применении Ксолара у пациентов с тяжелой атопической бронхиальной астмой отмечалось достоверное уменьшение частоты тяжелых обострений бронхиальной астмы (на 50%, $p = 0,002$) и числа неотложных визитов к врачу (на 44%, $p = 0,038$) (уровень А) [2], а также снижение потребности в препаратах «скорой помощи» (на 80%, $p = 0,001$) и ингаляционных ГКС (на 32%, $p = 0,001$) (уровень А) [3] по сравнению с плацебо. По сравнению с плацебо Ксолар улучшает качество жизни пациентов (по сертифицированному опроснику качества жизни AQLQ) на 49% (уровень А) [2].

Показания к применению. Лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением глюкокортикостероидов у пациентов 12 лет и старше.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к омализумабу или к любому другому компоненту препарата.

Способ применения и дозы. Ксолар вводят подкожно. Дозу Ксолара и частоту введения препарата определяют на основании исходной концентрации IgE (МЕ/мл), измеренной до начала лечения, а также массы тела пациента (кг) согласно специальной таблице дозирования. В зависимости от исходной концентрации IgE и массы тела пациента рекомендуемая доза препарата составляет от 150 до 375 мг 1 раз в 2 или 4 нед.

Оценку эффективности терапии Ксоларом следует проводить, по крайней мере, через 12 нед лечения препаратом. Ксолар предназначен для длительной терапии.

Побочное действие. Частыми ($> 1/100$, $< 1/10$) нежелательными явлениями при применении Ксолара являются реакции в месте инъекции, включая боль, отек, эритему и зуд в месте введения препарата, а также головные боли. В ходе клинических исследований редко ($< 1/1000$) отмечались следующие серьезные нежелательные реакции: ангионевротический отек, анафилактические реакции и другие аллергические реакции, бронхоспазм. В клинических исследованиях частота развития нежелательных реакций среди пациентов, получавших Ксолар, была сравнима с плацебо.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- GINA 2006.
- Humbert M., Beasley R., Ayres J. et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. Allergy. — 2005. — V. 60. — P. 309–316.

- Ayres J.G., Higgins B., Chilvers E.R., Ayre G., Blogg M., Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. Allergy. — 2004. — V. 59. — P. 701–708.



БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ
ПОМОГАЕТ ВЫЖИТЬ

КСОЛАР ВОЗВРАЩАЕТ ЖИЗНЬ



115035, г. Москва, ул. Садовническая 82, стр. 2;
тел.: (7 495) 967 1270; факс (7 495) 967 1268;
www.novartis.ru

Ксолар
омализумаб

О.В. Кисельникова, Т.Г. Пухова

Ярославская государственная медицинская академия

Возможности фитотерапии в лечении рецидивирующего пиелонефрита у детей

ПО ДАННЫМ ЛИТЕРАТУРЫ, ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ИНФЕКЦИЯМИ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ (ИМС) У ДЕТЕЙ ЕЖЕГОДНО УВЕЛИЧИВАЕТСЯ. ДО НАСТОЯЩЕГО ВРЕМЕНИ ПРЕДМЕТОМ ОСТРЫХ ДИСКУССИЙ ОСТАЕТСЯ ВОПРОС О ПРИНЦИПАХ ПРОТИВОРЕЦИДИВНОЙ ТЕРАПИИ И ЕЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ У ДЕТЕЙ С ИМС, ОСОБЕННО С ПИЕЛОНЕФРИТОМ. ДАННОЕ ОБСТОЯТЕЛЬСТВО ОПРЕДЕЛЯЕТ ПОИСК НОВЫХ ЭФФЕКТИВНЫХ И БЕЗОПАСНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ОБОСТРЕНИЙ ИМС. ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ КАНЕФРОН Н, «БИОНОРИКА АГ» (ГЕРМАНИЯ) У 46 ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ. КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРЕПАРАТ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ НАЗНАЧАЛИ В ПЕРИОД СТИХАНИЯ АКТИВНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В СОЧЕТАНИИ С АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМИ СРЕДСТВАМИ. ОТМЕЧЕНА ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПРЕПАРАТА. ПОЛНАЯ РЕМИССИЯ ПИЕЛОНЕФРИТА (БОЛЕЕ 6 МЕС) ДОСТИГНУТА У 28 (61%) ДЕТЕЙ, У 15 (32%) НАБЛЮДАЛИ УМЕНЬШЕНИЕ ЧАСТОТЫ РЕЦИДИВОВ (С 4–5 ДО 1–2 ЗА ГОД). ТАКИМ ОБРАЗОМ, ВКЛЮЧЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В КОМПЛЕКСНУЮ ТЕРАПИЮ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ПИЕЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ ПОЗВОЛЯЕТ СНИЗИТЬ ЧАСТОТУ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ РЕЦИДИВОВ, СООТВЕТСТВЕННО, УЛУЧШИТЬ ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ИНФЕКЦИИ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ, ПИЕЛОНЕФРИТ, ДЕТИ, ФИТОТЕРАПИЯ, КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРЕПАРАТ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ.

Контактная информация:

Кисельникова Ольга Викторовна,
кандидат медицинских наук,
ассистент кафедры детских болезней
лечебного факультета Ярославской
государственной медицинской академии
Адрес: 150000, Ярославль,
ул. Революционная, д. 5,
тел. (4852) 30-56-41
Статья поступила 02.04.2006 г.,
принята к печати 14.06.2007 г.

Актуальность проблемы инфекций мочевой системы (ИМС) определяется тенденцией этой группы заболеваний к хроническому рецидивирующему течению, что нередко приводит к инвалидизации детей и необходимости проведения дорогостоящих лечебных и реабилитационных мероприятий. ИМС относят к наиболее распространенным заболеваниям детского возраста. В России распространенность ИМС, включая пиелонефрит, составляет 18 на 1 000 детской популяции. Ежегодно в мире среди детей регистрируют приблизительно 50 млн случаев ИМС, причем у 50% девочек отмечают рецидив заболевания в течение 1-го года после его дебюта, у 75% — в течение 2-х лет. У мальчиков рецидивы инфекции наблюдают реже (15–20%), преимущественно на первом году жизни [3]. Комплексное лечение пиелонефрита предусматривает организацию и проведение мероприятий, направленных на ликвидацию воспалительного процесса в почечной ткани, нормализацию функции почек, уродинамики, коррекцию иммунных нарушений [6].

Предметом острых дискуссий до настоящего времени остается вопрос о принципах противорецидивной терапии и ее эффективности, особенно у детей, страдающих пиелонефритом.

O.V. Kisel'nikova, T.G. Pukhova

Yaroslavl' State Medical Academy

Phytotherapy opportunities in treatment for the recurrent pyelonephritis among children

BASED ON THE LITERATURE, THE SICKNESS RATE OF URINARY TRACT INFECTIONS AMONG CHILDREN IS INCREASING EVERY YEAR. UNTIL NOW THERE HAS BEEN MUCH DEBATE ABOUT THE PRINCIPLES OF THE ANTIRECURRENT THERAPY AND ITS EFFICIENCY AMONG CHILDREN, SUFFERING FROM URINARY INFECTIONS, ESPECIALLY FROM PYELONEPHRITIS. THIS CIRCUMSTANCE DEFINES THE SEARCH FOR THE NEW EFFICIENT AND SAFE TREATMENT APPROACHES AND PREVENTION METHODS OF THE URINARY INFECTION EXACERBATIONS. THE RESEARCHERS PRESENTED THE RESULTS OF THE COMBINED PHYTOGENOUS MEDICATION APPLICATION (CANEPHRON N, BIONORICA, GERMANY) AMONG 46 CHILDREN WITH RECURRENT PYELONEPHRITIS. THE COMBINED PHYTOGENOUS MEDICATION WAS PRESCRIBED WITHIN THE DECLINE PERIOD OF THE ACUTE INFLAMMATORY PROCESS IN CONJUNCTION WITH THE ANTIBACTERIAL MEDICINES. THEY NOTICED GOOD TOLERANCE OF A MEDICATION. THE FULL REMISSION OF PYELONEPHRITIS (OVER 6 MONTHS) WAS ACHIEVED AMONG 28 (61%) CHILDREN, WHILE 15 (32%) PATIENTS SHOWED SOME REDUCTION OF THE RELAPSE FREQUENCY (FROM 4–5 TO 1–2 TIMES A YEAR). THUS, THE INTRODUCTION OF THE COMBINED PHYTOGENOUS MEDICATION INTO THE COMPLEX THERAPY OF RECURRENT PYELONEPHRITIS AMONG CHILDREN ALLOWS US TO REDUCE THE FREQUENCY AND DURATION OF RELAPSES, AS WELL AS TO IMPROVE THE DISEASE PROGNOSIS, RESPECTIVELY.

KEY WORDS: URINARY INFECTIONS, PYELONEPHRITIS, CHILDREN, PHYTOTHERAPY, COMBINED PHYTOGENOUS MEDICATION.

Показания к противорецидивной терапии включают ИМС на фоне врожденных аномалий мочевой системы и частые рецидивы воспалительного процесса в почечной ткани [7].

Продолжительность и тактика противорецидивной терапии зависят, прежде всего, от частоты рецидивов и интервалов между обострениями. Наиболее распространенные схемы терапии включают длительное (не менее 6 нед) использование уросептиков. Тем не менее применение антибактериальных препаратов может способствовать формированию резистентности микроорганизмов, вызывающих инфекцию, увеличивать риск побочных эффектов, таких как аллергические реакции, диспептические расстройства и, таким образом, снижать эффективность терапии и комплаентность пациентов [3, 7].

Особое место в лечении патологии мочевыводящих путей занимает фитотерапия [11]. Применение качественных растительных препаратов повышает эффективность противорецидивной терапии, сокращает продолжительность использования антибактериальных средств и позволяет уменьшить частоту осложнений и нежелательных побочных эффектов [11].

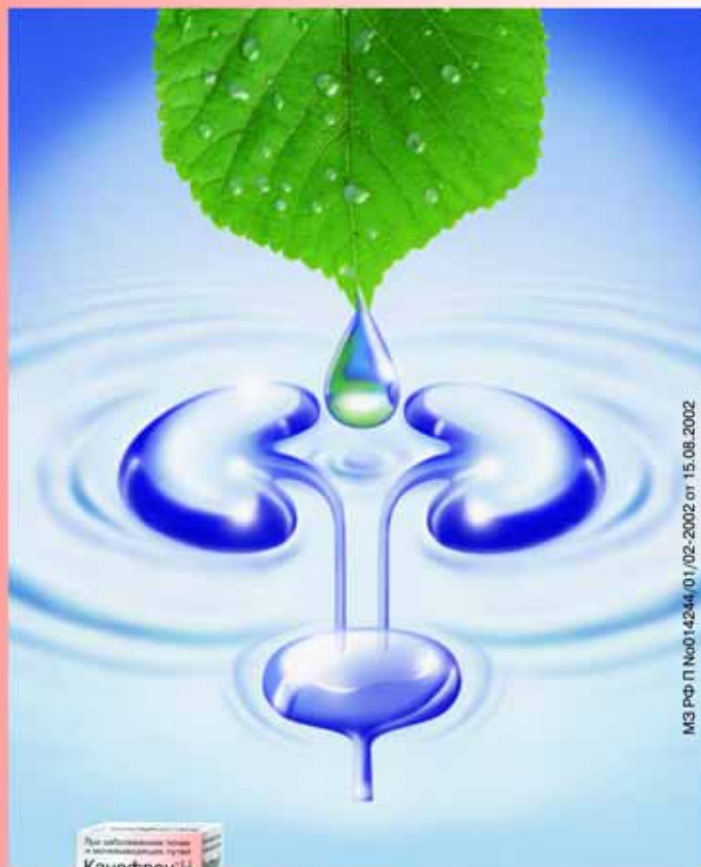
Фитотерапию назначают в период стихания воспалительного процесса в почках и при проведении прерывистого противорецидивного лечения вместе с антибактериальными средствами, а также на фоне интеркуррентных заболеваний у больных с ИМС [12].

Для выполнения пациентом назначений врача важными представляются не только эффективность препарата, отсутствие или минимальное количество побочных эффектов, но и удобная форма выпуска и режим приема препарата. В связи с этим привлекает внимание препарат растительного происхождения Канефрон Н, «Бионорика АГ» (Германия) [1, 2, 9, 12, 13, 18], который является комбинированным фитопрепаратом, содержащим стандартизованные экстракты травы золототысячника, корня любистка и листьев розмарина. Комплекс биологически активных веществ (фенолкарбоновые кислоты, эфирные масла, горечи, флавоноиды, флавоноиды) оказывает диуретическое, спазмолитическое, противовоспалительное, антиоксидантное, антибактериальное и нефропротективное действие, поддерживает физиологическую pH мочи [5]. Улучшение кровоснабжения почек и почечных лоханок обеспечивает увеличение концентрации антибактериальных препаратов в паренхиме почек и моче, помимо этого фенолкарбоновые кислоты оказывают бактериостатическое или бактерицидное действие, поэтому сочетание комбинированного препарата растительного происхождения с традиционными антибактериальными препаратами оказывает значительный положительный эффект как в период острого воспаления, так и в дальнейшем. Входящие в состав препарата флавоноиды препятствуют образованию свободнорадикальных форм кислорода, оказывая противовоспалительный и антиоксидантный эффект, а также снижают проницаемость капилляров почек и, таким образом, уменьшают протеинурию. Спазмолитический эффект препарата способствует нормализации уродинамики.

В исследовании Д.Д. Иванова и соавт. показан хороший терапевтический эффект комбинированного препарата растительного происхождения (снижение частоты рецидивов, увеличение длительности ремиссий) при использовании в комплексной терапии у взрослых с ИМС [4], в связи с чем нам представилось целесообразным оценить эффект подобной терапии в педиатрической практике.

В исследование включены 86 детей, проходивших обследование и лечение в нефрологическом отделении Детской

ГАРМОНИЯ ЛЕЧЕНИЯ Канефрон® Н



МЗ РФ П №014244/01/02-2002 от 15.08.2002



Базисная терапия и профилактика воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей

- Обладает оптимальным сочетанием фармакологических эффектов: противовоспалительным, мягким мочегонным, спазмолитическим, вазодилаторным, антимикробным, нефропротекторным
- Повышает эффективность антибактериальной терапии
- Применяется до и после ДУВЛ, способствует отхождению конкрементов
- Удобен для длительного лечения в любом возрасте

BIONORICA
The phytoneering company

Представительство
БИОНОРИКА АГ, Россия
Тел.: (495) 502-90-19
факс: (495) 734-12-00
<http://www.bionorica.ru>
e-mail: bionorica@co.ru

клинической больницы № 3 Ярославля и в последующем получавших амбулаторную терапию. Диагноз рецидивирующего пиелонефрита у обследуемых детей верифицировали на основании критериев «Протокола диагностики и лечения пиелонефрита», с использованием клинических, лабораторных, ультразвуковых и рентгенологических методов [6]. По результатам комплексного обследования установлено, что в 67,4% случаев пиелонефрит развился на фоне врожденных аномалий развития (гидронефроз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, удвоение или аномальное положение почки), в 17,4% — на фоне обменной нефропатии, в 15,1% — на фоне сочетания врожденных аномалий и метаболической нефропатии. Функция почек была сохранена у всех детей. Возраст включенных в исследование пациентов составил от 1-го до 14 лет. Характеристики обследованных детей представлены в табл. 1 и 2.

Результаты бактериологического исследования мочи были положительны у 64% детей. Преобладала грамотрицательная микрофлора (66%): *E. coli* выделена у 43% детей, *Proteus* — у 9%, *Klebsiella* — у 5%, *Pseudomonas* — у 9%. Грамположительная микрофлора, в том числе *Staphylococcus* и *Streptococcus*, выявлена у 28% детей. Обращает на себя внимание выделение у ряда пациентов достаточно редких в клинической практике микроорганизмов — *Morganella*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *Candida* (6% случаев).

Выделенные микроорганизмы были наиболее чувствительны к цефалоспорином (87,6%), преимущественно II-го и III-го поколений, защищенным пенициллинам (80%), аминогликозидам (до 90%).

У подавляющего большинства больных (74 ребенка) продолжительность заболевания составляла от 2,5 до 10 лет (в среднем 7,4 года). Частота рецидивов у всех обследуемых составляла от 2-х до 6 в год (в среднем 3,7). Всем пациентам, в соответствии с протоколом лечения пиелонефрита у детей [6], в острый период назначали стандартный курс этиотропной антибиотикотерапии (цефотаксим, амоксициллин + клавулановая кислота) продолжительностью до 10 дней. В периоде стихания воспалительного процесса использовали две схемы дальнейшей терапии: первая включала продолжение антибиотикотерапии с переходом на длительный прием уросептиков; вторая сочетала вышеуказанное лечение с приемом комбинированного препарата растительного происхождения. Соответственно терапии, все пациенты были разделены на две группы: в I-ю вошли дети, получавшие стандартную те-

рапию (40 обследуемых), во II-ю — дети, получавшие комбинацию стандартной терапии с комбинированным препаратом растительного происхождения (46 обследуемых). Доза последнего у детей первого года жизни составляла 10 капель 3 раза в день, у дошкольников — 15 капель 3 раза в день, у детей школьного возраста — 25 капель 3 раза в день. Продолжительность курса лечения составляла от 4-х до 6 нед.

Критериями эффективности лечения были продолжительность периода ремиссии и частота рецидивов в течение 1-го года. Рецидивом считали появление на фоне ремиссии клинико-лабораторных признаков пиелонефрита (интоксикационный, болевой, дизурический синдромы; повышение температуры тела до фебрильных значений; мочевого синдром в виде лейкоцитурии, бактериурии; нейтрофильный лейкоцитоз и увеличение СОЭ в общем анализе крови; нарушение процесса концентрирования мочи) [6, 7]. Полной ремиссией мы считали отсутствие рецидивов в течение 6 мес и более от первого эпизода ИМС или начала последнего обострения.

Статистический материал обрабатывали с применением методов непараметрической статистики на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ «Statistika 6.0».

Продолжительность периода ремиссии в I-й группе составила 5,4 мес, во II-й — 9,1 мес ($p = 0,022$). Достижение полной ремиссии констатировали у 19 (47%) детей I-й группы и 28 (61%) детей II-й группы ($p = 0,02$). Частота рецидивов в большей степени снизилась во II-й группе, чем в I-й — 1,3 и 2,1 в год соответственно ($p = 0,016$).

Положительная динамика по оцениваемым показателям отсутствовала у 5-х детей (12%) I-й группы и 3-х детей (7%) II-й группы. Отсутствие эффекта от проводимой терапии, по-видимому, было связано с наличием тяжелых вариантов обструктивных уропатий (пузырно-мочеточниковый рефлюкс, гидронефроз), при которых необходимы дополнительные лечебные мероприятия.

Переносимость комбинированного препарата растительного происхождения была хорошей, не зарегистрировано ни одного случая отмены препарата. Удобная лекарственная форма позволила использовать препарат не только у старших детей, но и детей грудного возраста.

Таким образом, применение комбинированного препарата растительного происхождения в сочетании со стандартной антимикробной терапией рецидивирующего пиелонефрита у детей увеличивает среднюю продолжительность ремис-

Таблица 1. Распределение детей в группах по полу и возрасту

	Первый год жизни		Дошкольный возраст		Школьный возраст	
	мальчики	девочки	мальчики	девочки	мальчики	девочки
I-я группа (n = 40)	1	1	3	19	1	15
II-я группа (n = 46)	2	1	4	24	2	13

Таблица 2. Распределение детей в группах по нозологическим формам

	Пиелонефрит на фоне врожденных аномалий развития	Пиелонефрит на фоне дизметаболической нефропатии	Пиелонефрит на фоне врожденных аномалий и дизметаболической нефропатии
I-я группа (n = 40)	26	8	6
II-я группа (n = 46)	32	7	7
Итого (n = 86)	58	15	13

сии до 9,1 мес и снижает частоту рецидивов заболевания. Полная ремиссия заболевания на фоне применения комбинированного препарата растительного происхождения достигнута в 61% случаев. Переносимость препарата хорошая, побочных эффектов не зарегистрировано. Применение Канефрона Н позволяет уменьшить продолжительность

курсов антимикробной противорецидивной терапии пиелонефрита и, таким образом, уменьшает частоту побочных эффектов антибактериальных средств.

Полученные нами результаты соответствуют данным литературы и подтверждают эффективность Канефрона Н в комплексной терапии рецидивирующего пиелонефрита у детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Григорян В.А. и др. Применение растительного препарата Канефрон Н у больных с хроническим циститом и мочекаменной болезнью // Урология. — 2005. — № 4. — С. 29–33.
2. Амосов А.В. Растительный препарат Канефрон в урологической практике // Врач. — 2000. — № 6. — С. 36–38.
3. Арсеньева Е.Н., Гусарова Т.Н., Зоркин С.Н., Пинелис В.Г. К вопросу о профилактике рецидивов инфекции мочевых путей у детей // Русский медицинский журнал. — 2006. — Т. 14, № 12. [online] http://www.rmj.ru/articles_3448.htm
4. Иванов Д.Д., Назаренко В.И., Кушнirenко С.В. и др. Фитотерапия метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа: возможности фитониринга // Здоров'я України. — 2005. — № 7. — С. 46–47.
5. Козлова В.В., Аверьянова Н.И., Косарева П.В., Иванова Н.В. Изучение антимикробной активности препарата Канефрон Н в отношении культур уропатогенных микроорганизмов in vitro // V Росс. конгресс по дет.нефрологии: сборник тезисов. — Воронеж, 2006. — С. 109–110.
6. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б. и др. Протокол диагностики и лечения пиелонефрита у детей. — М., 2002. — 72 с.
7. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л. и др. Фармакотерапия инфекций мочевой системы у детей. — М., 2006. — 99 с.
8. Теблoева Л.Г., Кириллов В.И. Диагностика инфекций мочевыводящих путей у детей // I Российский конгресс «Современные методы диагностики и лечения нефро-урологических заболеваний»: сборник. — М., 1998.
9. Лопаткин Н.А., Деревянко И.И. Неосложненные и осложненные инфекции мочеполовых путей. Принципы антибактериальной терапии // РМЖ. — 1997. — Т. 24. — С. 1579–1589.

10. Симантовская Т.П., Соболев Н.М., Степанченко И.П. Опыт применения Канефрона Н в реабилитации детей с заболеваниями мочевыводящей системы // II Российский конгресс «Современные методы диагностики и лечения в детской нефрологии и урологии»: материалы. — М., 2003. — 129 с.
11. Синев Д.Н., Марченко Л.Г., Синева Т.Д. Сборники, применяемые при заболеваниях почек и мочевыводящих путей / Рецептурный справочник. — СПб: Фолиант, 2004. — С. 210–216.
12. Столова Э.М., Карпова Т.В. Использование препарата Канефрон Н при лечении инфекций мочевой системы у детей // Terra Medica nova. — 2004. — Т. 4. — С. 34–35.
13. Сукало А.В., Крохина С.А., Тур Н.И. Применение препарата Канефрон в комплексной терапии инфекций мочевой системы у детей // Мед. новости. — 2004. — № 11. — С. 84–86.
14. Урывчиков Г.А., Пухова Т.Г., Кисельникова О.В. и др. Особенности этиоструктуры возбудителей при ИМС и эффективность антибактериальной терапии // Материалы II Всероссийского конгресса «Современные методы диагностики и лечения в детской нефрологии и урологии». — М., 2002. — 119 с.
15. The Sanford guide to antimicrobial therapy / Gilbert D.N., Moellering R.C., Sande M.A. [editors] — 29th ed. Hyde Park (VT): Antimicrobial Therapy, Inc.; 1999.
16. Haraguchi H., Saito T., Okamura N., Yagi A. Inhibition of lipid peroxidation and superoxide generation by diterpenoids from Rosmarinus officinalis // Planta Med. — 1996. — V. 61, № 2. — P. 333–336.
17. Keren R., Chan E.A. Meta-analysis of Randomized, Controlled Trials Comparing Short- and Long-Course Antibiotic Therapy for Urinary Tract Infections in Children // Pediatrics. — 2002. — V. 109, № 5. — 70 p.
18. Kopp H. The treatment of renal disorders with Canephron // Phys. Nud. Rehab. — 1975. — V. 16. — P. 78–85.

К юбилею

Ярким событием для детских врачей стало юбилейное заседание Союза педиатров России, посвященное 80-летию профессионального объединения педиатров страны, которое состоялось 1 июня 2007 г. в Москве, в Научном центре здоровья детей. Примечательно, что это торжество проводилось в День международной защиты детей.

Председатель Союза педиатров России (СПР) академик РАМН А.А. Баранов подвел итоги деятельности отечественных педиатров, уделив основное внимание последнему десятилетии, когда в период бесконечного реформирования здравоохранения объединению детских врачей удалось сохранить лучшие традиции и профессионализм отечественной школы.

К юбилею было приурочено и торжественное открытие реабилитационного центра НЦЗД. Радует то, что НЦЗД — образно говоря «главный штаб» СПР, меняет свой облик, принципиально улучшает техническое оснащение, отдает приоритеты стационарозамещающим технологиям.

На заседании впервые прозвучал и гимн детских врачей, слова и музыку которого прислали с берегов Енисея — из Красноярска. С точки зрения регионального представителя СПР, который является преемником Всесоюзного и Всероссийского обществ детских врачей, — это, прежде всего, профессиональный союз коллег, дающий возможность для непрерывного постдипломного образования, общения с единомышленниками, с коллегами из смежных областей медицины, работающими с детьми. Никакие самые современные средства связи не заменят ценность непосредственного общения людей, которым есть что сказать друг

другу и есть желание получить информацию из первоисточников. Другими словами, СПР дает педиатрам возможность для творческого роста, повышения своей квалификации. И здесь — самые добрые слова для авторов руководств и стандартов для педиатров, которые составлены с учетом современных достижений мировой науки и практики и требований доказательной медицины. Вместе с тем, СПР — это организация, которая представляет и защищает интересы педиатров в государственных и общественных организациях, структурах России, налаживая и укрепляя международные профессиональные связи, решая проблемы улучшения качества жизни детей, повышения эффективности оказания медицинской помощи.

Мне представляется, что для улучшения информации по регионам России на электронном сайте СПР желательно иметь рубрику «Регионы России», где можно было бы помещать информацию, делиться опытом работы, проводить, по возможности, телеконференции. На нашем профессиональном сайте имел бы интерес и юридический раздел по защите прав педиатров и их маленьких пациентов с возможным алгоритмом работы «спрашивайте — отвечаем».

Хочу пожелать Союзу педиатров России дальнейшего творческого роста, а всем детским врачам — здоровья и благополучия во всем. Да не оскудеют добро и любовь, которые вы несете детям!

Председатель Астраханского отделения
Союза педиатров России,
заслуженный врач РФ, профессор А.А. Джумагазиев



Дорогие друзья!

Я знаю, многие из вас с нетерпением ждали выхода нового приказа по дорогостоящим видам медицинской помощи. Мы печатаем его в настоящем и следующем номерах нашего журнала. Если у вас будут вопросы, — присылайте. Мы с удовольствием дадим разъяснения.

Ведущая рубрики:
заместитель директора Департамента
медико-социальных проблем семьи, материнства
и детства Минздравсоцразвития РФ
О.В. Чумакова

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ПРИКАЗ

07 мая 2007 г.

№ 320

**Об оказании во II–IV кварталах 2007 года
высокотехнологичной медицинской
помощи за счет средств федерального
бюджета в федеральных медицинских
учреждениях и в медицинских
учреждениях, находящихся в ведении
субъектов Российской Федерации
и муниципальных образований**

В соответствии с Указом Президента Российской Федерации от 26 сентября 1992 г. № 1137 (Собрание актов Президента и Правительства Российской Федерации, 1992, № 14, ст. 1088), Федеральным законом от 19 декабря 2006 г. № 238-ФЗ «О федеральном бюджете на 2007 год» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2006, № 52, (2 ч.) ст. 5504), пунктом 5.2.101. Положения о Министерстве здравоохранения и социального развития Российской Федерации, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 30 июня 2004 г. № 321 (Собрание законодательства Российской Федерации, 2004, № 28, ст. 2898), постановлением Правительства Российской Федерации от 5 мая 2007 г. № 266 «Об оказании высокотехнологичной медицинской помощи гражданам Российской Федерации за счет средств федерального бюджета в 2007 году» и в целях реализации мероприятий приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения, повышения качества и доступности высокотехнологичной медицинской помощи населению Российской Федерации приказываю:

1. Утвердить:

- Перечень видов по профилям высокотехнологичной медицинской помощи, оказываемой за счет средств федерального бюджета в федеральных медицинских учреждениях во II–IV кварталах 2007 г. согласно приложению № 1;
- Перечень участвующих в выполнении государственного задания на оказание высокотехнологичной медицинской помощи гражданам Российской Федерации за счет средств федерального бюджета во II–IV кварталах 2007 г. федеральных медицинских учреждений и профилей оказываемой ими высокотехнологичной медицинской помощи согласно приложению № 2;
- Перечень видов по профилям высокотехнологичной медицинской помощи, оказываемой за счет средств федерального бюджета в медицинских учреждениях, находящихся в ведении субъектов Российской Федерации и муниципальных образований во II–IV кварталах 2007 г. согласно приложению № 3;
- Перечень участвующих в выполнении государственного задания на оказание высокотехнологичной медицинской помощи гражданам Российской Федерации за счет средств федерального бюджета во II–IV кварталах 2007 г. медицинских учреждений, находящихся в ведении субъектов Российской Федерации и муниципальных образований, и профилей оказываемой ими высокотехнологичной медицинской помощи согласно приложению № 4;

- Государственное задание на оказание высокотехнологичной медицинской помощи гражданам Российской Федерации за счет средств федерального бюджета во II–IV кварталах 2007 г. для федеральных медицинских учреждений согласно приложению № 5;
- Государственное задание на оказание высокотехнологичной медицинской помощи гражданам Российской Федерации за счет средств федерального бюджета во II–IV кварталах 2007 г. для медицинских учреждений, находящихся в ведении субъектов Российской Федерации и муниципальных образований, согласно приложению № 6.
- 2. Федеральному агентству по высокотехнологичной медицинской помощи по согласованию с Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации:
 - 2.1. довести до медицинских учреждений, участвующих в выполнении государственного задания на оказание высокотехнологичной медицинской помощи гражданам Российской Федерации за счет средств федерального бюджета во II–IV кварталах 2007 г., объемы высокотехнологичной медицинской помощи, предусмотренные в рамках утвержденного государственного задания;
 - 2.2. довести до субъектов Российской Федерации, предусмотренные им в рамках утвержденного государственного задания, объемы высокотехнологичной медицинской помощи гражданам Российской Федерации за счет средств федерального бюджета во II–IV кварталах 2007 г. в федеральных медицинских учреждениях и медицинских учреждениях, находящихся в ведении субъектов Российской Федерации и муниципальных образований;
 - 2.3. организовать выполнение и финансовое обеспечение утвержденного государственного задания на оказание высокотехнологичной медицинской помощи гражданам Российской Федерации за счет средств федерального бюджета во II–IV кварталах 2007 г.;
 - 2.4. осуществить сбор и анализ отчетности по реализации государственного задания на оказание высокотехнологичной медицинской помощи в порядке и по формам, утвержденным Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации [1].
- 3. Признать утратившими силу приказы Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации:
 - от 29 марта 2006 г. № 220 «Об организации высокотехнологичной медицинской помощи за счет средств федерального бюджета в федеральных специализированных медицинских учреждениях, подведомственных Федеральному агентству по здравоохранению и социальному развитию, Федеральному медико-биологическому агентству и Российской академии медицинских наук, во II–IV кварталах 2006 г.» (по заключению Минюста России от 27 апреля 2006 г. № 01/3397-ЕЗ в государственной регистрации не нуждается);
 - от 18 июля 2006 г. № 543 «О внесении изменений в приказ министерства здравоохранения и социального развития российской федерации от 29 марта 2006 г. № 220 «Об оказании высокотехнологичных видов медицинской помощи за счет средств федерального бюджета в федеральных специализированных медицинских учреждениях, подведомственных Федеральному агентству по здравоохранению и социальному развитию, Федеральному медико-биологическому агентству и Российской академии медицинских наук, во II–IV кварталах 2006 г.» (по заключению Минюста России от 23 августа 2006 г. № 01/7319-ОХ в государственной регистрации не нуждается);
 - 31 декабря 2006 г. № 902 «О внесении изменений в приказ министерства здравоохранения и социального развития российской федерации от 29 марта 2006 г. № 220 «Об оказании высокотехнологичных видов медицинской помощи за счет средств федерального бюджета в федеральных специализированных медицинских учреждениях, подведомственных Федеральному агентству по здравоохранению и социальному развитию, Федеральному медико-биологическому агентству и Российской академии медицинских наук, во II–IV кварталах 2006 г.» (по заключению Минюста России от 2 февраля 2007 г. № 01/789-АБ в государственной регистрации не нуждается).
- 4. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на заместителя Министра здравоохранения и социального развития Российской Федерации Р.А. Хальфина.

Вр. и. о. Министра
В.И. СТАРОДУБОВ

ПРИЛОЖЕНИЕ № 1 к приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 7 мая 2007 г. № 320

ПЕРЕЧЕНЬ ВИДОВ ПО ПРОФИЛЯМ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ, ОКАЗЫВАЕМОЙ ЗА СЧЕТ СРЕДСТВ ФЕДЕРАЛЬНОГО БЮДЖЕТА В ФЕДЕРАЛЬНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ ВО II–IV КВАРТАЛАХ 2007 Г.

1. Абдоминальная хирургия

1.	Резекция головки поджелудочной железы с сохранением двенадцатиперстной кишки (атипичная)
2.	Продольная панкреатоеюностомия

3.	Дистальная резекция поджелудочной железы
4.	Срединная резекция поджелудочной железы (атипичная резекция)
5.	Панкреатодуоденальная резекция
6.	Тотальная дуоденопанкреатэктомия
7.	Эндоваскулярные окклюзирующие операции на сосудах печени
8.	Стентирование желчных протоков
9.	Удаление доли печени
10.	Резекция сегмента (сегментов) печени
11.	Криодеструкция опухоли печени
12.	Резекция печени с использованием лапароскопической техники
13.	Абляция радиочастотная при новообразованиях печени
14.	Промежностная проктопластика
15.	Брюшно-промежностная проктопластика
16.	Резекция толстой кишки при болезни Гиршпрунга
17.	Сфинктеропластика при влагалищно-толстокишечном свище
18.	Брюшно-анальная резекция прямой кишки с ликвидацией ректовагинального свища
19.	Иссечение ректовагинального свища
20.	Резекция пораженной тонкой кишки при болезни Крона
21.	Резекция толстой кишки при болезни Крона, язвенном колите, доброкачественном новообразовании ободочной кишки неуточненной части
22.	Колэктомия при болезни Крона и при язвенном колите
23.	Субтотальная резекция ободочной кишки лапароскопически ассистированная
24.	Формирование тонкокишечного резервуара. Создание ветрикулоэюноанастомоза
25.	Пластика пищевода
26.	Экстирпация пищевода
27.	Иссечение дивертикула пищевода
28.	Реконструктивные операции на сосудах системы воротной вены у детей
29.	Адреналэктомия при новообразованиях надпочечников
30.	Удаление феохромоцитомы
31.	Реконструктивные пластические операции при врожденных аномалиях развития желчевыводящих путей у детей
32.	Лапароскопическая нефруретерэктомия у детей
33.	Удаление тератомы
2. Акушерство и гинекология	
34.	Комплексное лечение при привычном невынашивании беременности с применением химиотерапевтических и биологических препаратов в сочетании с методами экстракорпорального воздействия на кровь
35.	Комплексное лечение тяжелых форм гестоза с применением химиотерапевтических и биологических препаратов, эфферентных методов терапии
36.	Комплексное лечение при поражении плода (предполагаемое в результате употребления лекарственных средств) с применением химиотерапевтических и биологических препаратов
37.	Экстракорпоральное оплодотворение, культивирование и внутриматочное введение эмбриона при трубной форме бесплодия

38.	Многокомпонентная интенсивная терапия при гиперстимуляции яичников. Парацентез с регулируемым удалением перитонеального транссудата
39.	Редукция эмбриона трансвагинальным и трансабдоминальным доступом при многоплодной беременности в первом триместре (3 и более плодов)
40.	Гистерорезектоскопия, лапароскопическая метропластика, пластика тела матки при аномалиях развития
41.	Лапароскопическая демедулляция яичников, контролируемая индукция овуляции с применением химиотерапевтических и биологических препаратов при женском бесплодии
42.	Реконструктивно-пластические операции при распространенном эндометриозе
43.	Рентгенохирургическая эмболизация маточных артерий и селективная эмболизация артерий, питающих опухоль при забрюшинных и гигантских опухолях гениталий, спаечном процессе 4-й степени
44.	Комплексная диагностика и многокомпонентное лечение миомы матки, включая иммуногистохимическую диагностику, МРТ, УЗИ-доплерометрию, медикаментозное лечение (агонисты и антагонисты GnRH, антигестагены) и реконструктивно-пластические операции
45.	Лапароскопическое удаление опухолей гениталий при беременности в сочетании с комплексной терапией, направленной на пролонгирование беременности
46.	Хирургическое лечение пороков развития гениталий и мочевыделительной системы, включающее лапароскопическую сальпингостоматопластику, ретроградную гистерорезектоскопию, операции влагалищным доступом с лапароскопической ассистенцией, в т.ч. реконструкция влагалища
47.	Хирургическое лечение при забрюшинных и гигантских опухолях гениталий, спаечном процессе 4 степени
48.	Хирургическое восстановление фертильности при синдроме поликистоза яичников
49.	Комплексная терапия при задержке полового созревания, включающая химиотерапевтические, гормональные, иммунологические, физические и хирургические методы лечения
50.	Ультразвуковая абляция миомы матки под МРТ-контролем
3. Гастроэнтерология	
51.	Поликомпонентная терапия при аутоиммунном перекресте, болезни Крона, неспецифическом язвенном колите с применением химиотерапевтических, генно-инженерных биологических и противовирусных препаратов
4. Гематология	
52.	Интенсивная терапия, включая методы экстракорпорального воздействия на кровь у больных с наследственной эритропоэтической порфирией (острые порфирии)
53.	Комплексное лечение, включая полихимиотерапию и иммунодепрессивные средства, методы экстракорпорального воздействия на кровь, дистанционную лучевую терапию
54.	Эндопротезирование крупных суставов у больных с наследственным дефицитом VIII, IX факторов свертывания крови
55.	Поликомпонентная медикаментозная терапия с реконструкцией доз облучения в условиях асептического режима при лучевой болезни
5. Дерматовенерология	
56.	Фотохимиотерапия с внутренним и наружным применением фотосенсибилизаторов при псориазе, atopическом дерматите, красном плоском лишае, локализованной склеродермии, кожной Т клеточной лимфоме
57.	Комплексное лечение больных тяжелыми формами псориаза, atopического дерматита, локализованной склеродермией с применением узкополосной средневолновой и дальней длинноволновой ультрафиолетовой терапии

58.	Бальнеофотохимиотерапия (ПУВА-ванны) в лечении больных тяжелыми формами псориаза с выраженной висцеральной патологией
59.	Поликомпонентное лечение больных с распространенными формами псориаза, атопического дерматита с поливалентной сенсibilизацией, истинной пузырчатки, склеродермии, красного плоского лишая с применением цитостатических, иммуносупрессивных и иммуномодулирующих средств, эфферентных методов воздействия
60.	Комбинированное лечение тяжелых форм псориаза, включая псориатический артрит, с применением генно-инженерных биологических препаратов и остео-, хондропротективных средств
61.	Поликомпонентная медикаментозная терапия с применением реконструктивно-пластических операций и реконструкцией доз облучения при местных лучевых поражениях
6. Комбустиология	
62.	Комплексное лечение с применением поликомпонентной медикаментозной трансфузионной терапии, хирургических методов лечения, методов экстракорпорального воздействия на кровь, реконструктивно-пластических операций при ожогах и их последствиях
7. Неврология	
63.	Интенсивная терапия воспалительных полиневропатий и миастенических кризов с использованием методов экстракорпорального воздействия на кровь
64.	Поликомпонентная терапия тяжелых форм болезни Вильсона–Коновалова с применением медь-элиминирующих и экстракорпоральных методов
65.	Поликомпонентная терапия тяжелых моторных нарушений при нейродегенеративных заболеваниях, дистонических и спастических синдромов, сопровождающихся двигательной инвалидизацией
66.	Комплексная восстановительная терапия с использованием роботизированной механотерапии, прикладной кинезотерапии больных с последствиями травм, оперативных вмешательств на головном и спинном мозге
8. Нейрохирургия	
67.	Микрохирургическое удаление с планированием и моделированием оперативного вмешательства, использованием операционного микроскопа, стереотаксической биопсии, интраоперационной навигации и нейрофизиологического исследования при злокачественных (первичных и вторичных) новообразованиях головного мозга
68.	Микрохирургическое удаление с планированием и моделированием оперативного вмешательства, использованием операционного микроскопа, стереотаксической биопсии, интраоперационной навигации и нейрофизиологического исследования при доброкачественных новообразованиях головного мозга, каверномах ствола и симптоматической эпилепсии
69.	Микрохирургическое удаление злокачественных и доброкачественных новообразований оболочек головного мозга: гигантских свода черепа, серповидного отростка, синусов твердой мозговой оболочки, основания черепа и задней черепной ямки
70.	Микрохирургические, эндоскопические и стереотаксические вмешательства при аденомах гипофиза, краниофарингиомах, хордомах, невриномах черепных нервов, врожденных (коллоидных, дермоидных, эпидермоидных) и приобретенных церебральных кистах головного мозга с использованием операционного микроскопа, интраоперационной навигации и нейрофизиологического исследования
71.	Микрохирургические вмешательства, включая транскраниальные, трансназальные и трансоральные доступы, при различных новообразованиях основания черепа и лицевого скелета, в т.ч. растущих в полость черепа, с использованием интраоперационной навигации и нейрофизиологического исследования, с пластикой дефектов мозговых оболочек, черепа и его мягких покровов
72.	Микрохирургическое удаление новообразований (первичных и вторичных) спинного мозга, его оболочек, корешков и спинномозговых нервов, позвоночного столба, тазовых костей, крестца и копчика с использованием интраоперационной навигации и нейрофизиологического исследования
73.	Микрохирургические вмешательства при аневризмах артерий головного мозга

74.	Эндоваскулярная окклюзия артериальных аневризм, включая ложные аневризмы, с помощью клеевых композиций, микроэмболов, микроспиралей, стентов
75.	Микрохирургические и эндоваскулярные вмешательства при артериовенозной мальформации головного/спинного мозга, телеангиэктазиях, лимфомах
76.	Эндоваскулярная окклюзия артериосинусных соустьев, в т.ч. каротидно-кавернозных соустьев, с помощью баллон-катетеров/микроспиралей
77.	Реконструктивные вмешательства на прецеребральных артериях при стенозирующих процессах: эндартерэктомия, резекция сосуда с реанастомозом или протезирование
78.	Реваскуляризация головного мозга: создание микрососудистого анастомоза между экстракраниальными и интракраниальными артериями
79.	Ангиопластика прецеребральных артерий с помощью баллона и/или стента
80.	Эндоваскулярная эмболизация ветвей сонной артерии при гемангиомах, гемангиобластомах и лимфоангиомах головы, параганглиомах основания черепа, приводящих сосудов опухолей головы и головного мозга
81.	Реконструкция с использованием 3-мерного моделирования сложных и гигантских дефектов и деформаций свода, лицевого скелета и основания черепа травматического генеза, включая базальную ликворею любого генеза
82.	Реконструктивные вмешательства при пороках развития, сопровождающихся деформацией свода и основания черепа, лицевого скелета со стереолитографическим и компьютерным моделированием
83.	Имплантация, в т.ч. стереотаксическая, внутримозговых и эпидуральных электродов и нейростимуляторов при болезни Паркинсона, эссенциальном треморе, деформирующей мышечной дистонии, детском церебральном параличе, сосудистых миелопатиях, при двигательных нарушениях и болевых синдромах
84.	Эндоскопические вмешательства при поражениях межпозвонковых дисков поясничного уровня с радикулопатией. Микрохирургические и эндоскопические вмешательства при поражениях межпозвонковых дисков шейного и грудного уровня, спондилолистезах и спинальном стенозе с имплантацией различных систем, стабилизирующих позвоночник
85.	Микрохирургические вмешательства при поражениях периферических нервов, плечевого сплетения и шейных корешков с интраоперационным нейрофизиологическим контролем
86.	Микроваскулярная декомпрессия корешка черепно-мозгового нерва при тригеминальных болевых синдромах и гемифациальном спазме
87.	Эндоскопические и стереотаксические вмешательства при врожденных или приобретенных гидроцефалиях
88.	Дистанционная прецизионная лучевая терапия со стереотаксическим наведением на линейном ускорителе с фокусировкой при поражении головы и головного мозга
89.	Дистанционная прецизионная лучевая терапия со стереотаксическим наведением на линейном ускорителе с фокусировкой при поражении позвоночника и спинного мозга
90.	Внутрисосудистый тромболизис при тромбозах сосудов головного мозга и при внутримозговых, в т.ч. внутримозговых, кровоизлияниях
91.	Тромболизис и пункционная аспирация внутримозговых и внутримозговых гематом с использованием нейронавигации
92.	Чрескожная холодноплазменная нуклеопластика
93.	Вентрикулоперитонеостомия с дифференцированным отбором параметров имплантируемых шунтирующих систем, учитывающих результаты измерения биомеханических свойств краниоспинальной системы, параметров ликворообращения, краниовентрикулярных коэффициентов

94.	Вентрикулоатриостомия с дифференцированным отбором параметров имплантируемых шунтирующих систем, учитывающих результаты измерения биомеханических свойств краниоспинальной системы, параметров ликворообращения, краниовентрикулярных коэффициентов, морфометрии и планиметрии, а также мониторинга положения кардиального катетера
95.	Пункционная люмбоперитонеостомия для лечения сообщающейся гидроцефалии
96.	Дифференцированное микрохирургическое лечение родовых кровоизлияний с УЗИ и МРТ мониторингом и динамической морфометрией
97.	Микрохирургические стереотаксические деструктивные операции для лечения медикаментозно-резистентной эпилепсии и гиперкинезов
98.	Стимуляционные операции для лечения эпилепсии, гиперкинезов и дистоний (вагостимуляция, стимуляция мозжечка, стимуляция дорсальных столбов спинного мозга)
99.	Микрохирургическая коррекция синингомиелии, спинальных артериовенозных мальформаций с идентификацией проводников спинного мозга при помощи регистрации соматосенсорных вызванных потенциалов
9. Онкология	
100.	Реконструктивные, реконструктивно-пластические, микрохирургические и видеозендоскопические операции при злокачественных новообразованиях
101.	Эндопротезирование, резэндопротезирование сустава, реконструкция кости при опухолевых заболеваниях, поражающих опорно-двигательный аппарат
102.	Хирургическое лечение злокачественных новообразований в сочетании с лучевой терапией
103.	Хирургическое лечение злокачественных новообразований в сочетании с поликомпонентной медикаментозной терапией
104.	Хирургическое лечение злокачественных новообразований в сочетании с лучевой и поликомпонентной медикаментозной терапией
105.	Прецизионная конформная, дистанционная, внутритканевая, внутримолостная лучевая терапия при злокачественных новообразованиях
106.	Высокодозная химиотерапия при злокачественных новообразованиях
10. Оториноларингология	
107.	Тимпанопластика
108.	Эндоваскулярные окклюзирующие операции при доброкачественных образованиях носоглотки
109.	Удаление новообразования основания черепа
110.	Кохлеарная имплантация
111.	Стапедэктомия со стапедопластикой
112.	Удаление новообразования или рубца гортани и трахеи с использованием микрохирургической и лучевой техники
113.	Ларинготрахеопластика
114.	Тимпанотомия с рассечением рубцов барабанной полости
115.	Тимпанотомия с удалением тимпаносклеротических бляшек
11. Офтальмология	
116.	Комплексное лечение глаукомы с использованием микроинвазивной и лазерной хирургии, лазерной селективной трабекулопластики
117.	Микроинвазивная энергетическая хирургия катаракты с имплантацией эластичных интраокулярных линз
118.	Транспупиллярная и эндовитреальная хирургия при диабетической ретинопатии

119.	Витреоретинальная хирургия при сочетанной патологии глаза
120.	Реконструктивно-пластические операции при травмах глаза и глазницы, термических и химических ожогах, ограниченных областью глаза и его придаточного аппарата
121.	Хирургическое и лучевое лечение при отслойке и разрыве сетчатки
122.	Интенсивная терапия язвы роговицы, включая хирургическое и лучевое лечение
123.	Комбинированное лечение (хирургическое и лучевое) злокачественного новообразования глаза и его придаточного аппарата
124.	Опτικο-реконструктивные вмешательства при болезнях роговицы
125.	Комбинированное лечение (хирургическое и лучевое) при ретролентальной фиброплазии (ретинопатия недоношенных)
126.	Реконструктивное, восстановительное, реконструктивно-пластическое хирургическое лечение при врожденных аномалиях (пороках развития) отделов глаза
12. Педиатрия	
127.	Поликомпонентная терапия с применением химиотерапевтических, генно-инженерных и биологических препаратов при болезни Крона, неспецифическом язвенном колите, гликогеновой болезни, болезни Вильсона, галактоземии
128.	Поликомпонентная терапия с применением химиотерапевтических, генно-инженерных и биологических препаратов, использование методов экстракорпорального воздействия на кровь при аутоиммунном гепатите, циррозе печени
129.	Поликомпонентная терапия с применением химиотерапевтических, генно-инженерных и биологических препаратов и протезно-ортопедической коррекции при анкилозирующем спондилите, узелковом полиартериите, других родственных состояниях, других некротизирующих, геморрагических васкулопатиях
130.	Поликомпонентная терапия с применением химиотерапевтических и генно-инженерных препаратов при врожденных аномалиях (пороках развития) трахеи и бронхов, врожденных аномалиях (пороках развития) легкого
131.	Поликомпонентная терапия с использованием биологических, химиотерапевтических, генно-инженерных препаратов, включая генетическую диагностику при кистозном фиброзе (муковисцидозе)
132.	Поликомпонентная терапия с использованием иммунобиологических препаратов при тяжелой форме бронхиальной астмы
133.	Поликомпонентная терапия с применением химиотерапевтических и генно-инженерных препаратов при врожденных иммунодефицитах
134.	Поликомпонентная терапия с применением иммуносупрессивных, генно-инженерных и биологических препаратов, включая молекулярно-генетическую, морфологическую диагностику (с электронной микроскопией и иммунофлюоресценцией) при нефротическом синдроме (стероидрезистентном)
135.	Поликомпонентная терапия при кардиомиопатиях, врожденных аномалиях и пороках развития системы кровообращения, неревматических поражениях сердечных клапанов, миокардитах, нарушениях ритма сердца с применением кардиотропных, химиотерапевтических и генно-инженерных биологических препаратов, включая молекулярно-генетическую диагностику
136.	Поликомпонентная терапия при рассеянном склерозе и других демиелинизирующих заболеваниях с использованием бета-интерферона, с применением методов экстракорпорального воздействия на кровь
137.	Поликомпонентная терапия новорожденных с применением химиотерапевтических и биологических препаратов на основе исследований клеточного, гуморального и интерферонового статуса, микробиологических и вирусологических исследований, доплерографического динамического изучения центральной и регионарной гемодинамики
138.	Многокомпонентная консервативная терапия при преждевременном половом созревании

139.	Выхаживание новорожденных массой тела до 1500 г с использованием инкубаторов, искусственной вентиляции легких, мониторов основных параметров жизнедеятельности; проведением инфузионно-трансфузионной терапии
13. Ревматология	
140.	Поликомпонентная терапия при системных поражениях соединительной ткани, воспалительных полиартропатиях и анкилозирующем спондилите с применением химиотерапевтических, генно-инженерных биологических препаратов, эфферентных методов терапии и методов ортопедической коррекции
14. Сердечно-сосудистая хирургия	
141.	Баллонная вазодилатация
142.	Установка стента в сосуд
143.	Аортокоронарное шунтирование
144.	Аневризмэктомия сердца
145.	Трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация сердца
146.	Деструкция проводящих путей и аритмогенных зон сердца
147.	Имплантация кардиостимулятора
148.	Рентгенэндоваскулярная вальвулопластика, коронароангиопластика
149.	Замена протеза сердечного клапана
150.	Протезирование и (или) пластика клапана сердца
151.	Удаление новообразования сердца
152.	Иссечение гипертрофированной мышечной ткани сердца при обструктивной, гипертрофической кардиомиопатии
153.	Аневризмэктомия аорты с протезированием и пластикой ветвей
154.	Пластика восходящего отдела аорты клапаносодержащим кондуитом
155.	Реконструктивные операции и протезирование аорты и ее ветвей, легочной артерии, магистральных артерий
156.	Пластика венозного клапана
157.	Операции лимфатического дренирования с использованием микрохирургической техники
158.	Реконструкция левого желудочка сердца
159.	Имплантация сетчатого каркаса
160.	Операция шунтирующая на венах
161.	Имплантация кардиовертера-дефибрилятора
162.	Установка венозного фильтра (кавафильтр)
163.	Радикальная коррекция аномального отхождения и впадения магистральных сосудов от камер сердца, перегородок сердца
164.	Тромбэктомия из легочной артерии
165.	Удаление инородного тела из камер сердца (эндоваскулярное, открытое)
15. Торакальная хирургия	
166.	Торакопластика с реконструкцией грудной стенки
167.	Эндоскопическая реканализация просвета трахеи
168.	Эндопротезирование трахеи
169.	Экстраплевральный пневмолиз
170.	Плеврэктомию с использованием видеоторакоскопического оборудования
171.	Плевропневмонэктомия
172.	Пластика бронха

173.	Операции декорткации легких, пневмонэктомии при осложненных формах туберкулеза
174.	Операции по коррекции плевральной полости: торакомиопластика, пересадка диафрагмы
175.	Видеоторакоскопическая резекция легких при туберкулезе
176.	Пластика диафрагмы, в том числе видеоторакоскопическая и с использованием импланта
177.	Лобэктомия
178.	Сублобарная атипичная резекция легкого
179.	Создание экстратрахеального каркаса
180.	Операции при пищеводно-респираторных свищах
181.	Эндоскопическая лазерная хирургия при заболеваниях трахеи
182.	Пластика трахеи
183.	Хирургическое лечение диафрагмальной грыжи (с использованием импланта) у детей
184.	Эзофаго-эзофагоанастомоз у детей
185.	Пластика мышечно-реберного дефекта у детей
16. Травматология и ортопедия	
186.	Реконструктивно-пластические операции при дефектах и пороках развития костей конечности
187.	Хирургическая коррекция при дефектах и пороках развития позвоночника
188.	Наложение наружных фиксирующих устройств при дефектах и пороках развития позвоночника
189.	Эндопротезирование, резэндопротезирование, пластика сустава
190.	Реваскуляризирующая остеоперфорация
191.	Спондилосинтез
192.	Артродез позвоночника (спондилодез)
193.	Пластика позвонка
194.	Реплантация конечностей
195.	Корпорэктомия
196.	Протезирование межпозвонкового диска
197.	Вертебротомия
198.	Реконструктивно-пластические операции с использованием эндоскопических технологий при повреждениях и заболеваниях суставов
17. Трансплантация	
199.	Трансплантация почки
200.	Трансплантация сердца
201.	Трансплантация печени
202.	Трансплантация поджелудочной железы
203.	Трансплантация костного мозга
204.	Трансплантация почки с панкреатодуоденальным комплексом
205.	Трансплантация панкреатодуоденального комплекса
206.	Трансплантация печени и почки
207.	Трансплантация печени и дистального отдела поджелудочной железы
18. Урология	
208.	Перкутанная нефролитотрипсия с литоэкстракцией
209.	Дистанционная нефролитотрипсия
210.	Реконструктивно-пластические операции органов мочеполовой системы

211.	Наложение вазо-вазоанастомоза или вазо-эпидидимоанастомоза
212.	Сфинктеропластика при нервно-мышечной дисфункции мочевого пузыря, экстрофии мочевого пузыря
213.	Имплантация временных или постоянных систем для стимуляции мочевого пузыря
214.	Установка стента в мочевыводящие пути
215.	Иссечение уретрального свища
216.	Иссечение пузырно-кишечного свища
19. Челюстно-лицевая хирургия	
217.	Реконструктивно-пластические операции при врожденных, приобретенных дефектах и деформациях челюстно-лицевой области, в том числе с планированием и моделированием оперативного вмешательства на модели головы
218.	Эндопротезирование, эктопротезирование и сложное черепно-челюстно-лицевое протезирование, в том числе с планированием и моделированием оперативного вмешательства на модели головы
219.	Устранение врожденных и приобретенных дефектов и деформаций черепно-челюстно-лицевой области с использованием имплантантов
220.	Деструкция сосудистого новообразования черепно-челюстно-лицевой области с использованием эмболизации, лучевого и температурного воздействия
221.	Микрохирургические, в том числе реконструктивно-пластические и эндоскопические операции при новообразованиях черепно-челюстно-лицевой области
222.	Устранение рубцовой деформации методом пересадки тканей с микрососудистой техникой
223.	Ортодонтическая коррекция
224.	Оперативные вмешательства на черепно-челюстно-лицевой области с использованием микрохирургической техники
20. Эндокринология	
225.	Комплексное лечение, включая пластическую хирургию, ортопедическую коррекцию и многокомпонентную заместительную терапию при синдроме диабетической стопы
226.	Комплексное лечение неопределенности пола и псевдогермафродитизма, в том числе связанных с дефицитом ферментов стероидогенеза, включая многокомпонентную заместительную терапию, феминизирующую или маскулинизирующую пластику наружных гениталий, молекулярно-генетическую диагностику
227.	Многокомпонентная заместительная терапия, в том числе препаратами гормона роста, при гипопитуитаризме, включая молекулярно-генетическую диагностику
228.	Комплексное лечение при синдромах Тернера, Нунан, включая молекулярно-генетическую диагностику, многокомпонентную заместительную терапию, в том числе гормоном роста
229.	Комплексное лечение опухолей и гормонально-активных гиперплазий гипофиза, включая микрохирургические операции, многокомпонентную симптоматическую и заместительную гормональную терапию
230.	Комплексное лечение опухолевых и гормонально-активных образований (в том числе множественных эндокринных новообразований) периферических эндокринных желез, включая оперативное лечение, многокомпонентную заместительную терапию
231.	Комплексное лечение и диагностика полигландулярной патологии, включая молекулярно-генетическую диагностику, а также многокомпонентную заместительную терапию, в том числе гормоном роста
232.	Комплексное лечение тяжелых форм тиреотоксикоза, включая оперативное лечение, многокомпонентную заместительную терапию
233.	Комплексное лечение, включая молекулярно-генетическую диагностику, многокомпонентную заместительную терапию, гломерулярных поражений при сахарном диабете (диабетическая нефропатия)

234.	Диагностика и многокомпонентная заместительная гормональная терапия (включая эстрогены, гестагены и андрогены) при гиперэстрогении и эстроген-дефицитных состояниях (преждевременное и хирургическое выключение яичников, различные виды недержания мочи у женщин, гиперпластические процессы эндометрия)
235.	Комплексное лечение сахарного диабета 1-го типа у детей с использованием средств суточного мониторинга гликемии и применения инсулиновых помп
236.	Комбинированное лечение (оперативное лечение, лучевая терапия, химиотерапия) при синдроме (болезни) Иценко–Кушинга
237.	Комплексное лечение при синдроме Нельсона, включая молекулярно-генетическую диагностику, микрохирургические операции, многокомпонентную заместительную терапию

Информация для педиатров

ПРЕСС-РЕЛИЗ ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА

16–22 апреля 2007 г. Российская Федерация участвовала в проведении Европейской недели иммунизации, организуемой в странах Европы по инициативе Всемирной организации здравоохранения

Европейская неделя иммунизации представляет собой инициативу, направленную на повышение уровня информированности и знаний населения, общественности, медицинских работников об инфекциях, управляемых средствами специфической профилактики, о необходимости защиты против инфекционных болезней, праве на нее каждого ребенка и преимуществах иммунизации.

Основным положением для осуществления данной инициативы является: **Иммунизация жизненно важна для каждого ребенка.**

Лозунг инициативы: **«Защити себя и своих близких! Сделай прививку!»**

Применение вакцин позволило снизить, а в некоторых случаях — полностью ликвидировать ряд болезней, от которых ранее страдали и умирали десятки тысяч детей и взрослых. Плановая иммунизация против таких болезней как полио-

миелит, столбняк, дифтерия, коклюш, корь и эпидемический паротит ежегодно спасает жизнь и здоровье примерно 3 млн человек во всем мире.

Благодаря достигнутым уровням охвата прививками населения в Российской Федерации по сравнению с допрививочным периодом заболеваемость корью снизилась в 500 раз, эпидемическим паротитом — в 150 раз, дифтерией — в 200 раз, коклюшем — в 40 раз, столбняком — в 50 раз. С 1997 г. в нашей стране не регистрируются случаи полиомиелита, вызванные диким полиовирусом.

С учетом опыта проведения ЕНИ в 2005 г., в субъектах Российской Федерации планируются мероприятия по пропаганде иммунопрофилактики инфекционных болезней среди населения, информированию населения об эффективности вакцинопрофилактики с целью формирования доверительного отношения к иммунизации, работа с уязвимыми и труднодоступными группами населения. С учетом важности планируемых мероприятий, к участию в них будут привлечены представители администрации территорий, известные политические, общественные и религиозные деятели, а также СМИ.

Осуществление стратегии Недели Иммунизации позволит создать прочную основу для успешной пропаганды иммунизации в течение всего года.

Всесоюзному обществу детских врачей — Союзу педиатров России — 80 лет!

1 июня 2007 г. состоялась Конференция «Роль педиатров в реализации национального проекта «Здоровье», посвященная 80-летию Общества детских врачей — Союза педиатров России.

В работе Конференции приняли участие более 300 делегатов — представителей 62 региональных отделений Союза педиатров России, а также врачи, ученые, организаторы здравоохранения из всех субъектов Российской Федерации, коллеги из стран ближнего и дальнего зарубежья.

Торжественные мероприятия прошли в Москве, в Научном центре здоровья детей Российской академии медицинских наук.

С докладом «Роль педиатров в реализации приоритетного национального проекта «Здоровье» выступил Председатель Исполкома Союза педиатров России, главный специалист-эксперт педиатр Министерства здравоохранения и социального развития РФ, директор Научного центра здоровья детей РАМН, академик РАМН, член Общественной палаты РФ А.А. Баранов.

Официальные приветствия участникам и гостям Конференции направили Президент Российской Федерации В.В. Путин, Председатель Совета Федерации Федерального Собрания РФ С.М. Миронов, полномочный представитель Президента РФ в Центральном федеральном округе Г.С. Полтавченко, председатель Комитета Госдумы РФ по охране здоровья Т.В. Яковлева, министр здравоохранения и социального развития РФ М.Ю. Зурабов, руководитель Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию академик РАМН Ю.Н. Беленков.

Поздравить ведущих педиатров страны и всех детских врачей в их лице приехали председатель комитета по социальной политике Совета Федерации РФ В.А. Петренко, заместитель председателя Комитета по образованию и науке Госдумы РФ С.И. Колесников, заместитель полномочного представителя Президента РФ в ЦФО Н.И. Макаров, председатель комиссии по вопросам здравоохранения Общественной палаты РФ Л.М. Рощаль, заместитель руководителя Росздрава А.В. Белоусов, заместитель директора Департамента медико-социальных проблем семьи, материнства и детства Минздравсоцразвития РФ О.В. Чумакова, главный педиатр Москвы А.Г. Румянцев, члены Российской академии медицинских наук В.Ф. Учайкин, Г.Т. Сухих, В.Г. Поляков. С интересом многие участники Конференции узнали себя в фильме, снятом специально к 80-летию юбилею организации (1927–2007 гг.).

За большой вклад в дело охраны здоровья детей России Благодарственное письмо от председателя Совета

Федерации С.М. Миронова было вручено председателю исполкома Союза педиатров России академику РАМН А.А. Баранову, Почетной грамотой Министерства здравоохранения и соцразвития РФ награждены Е.И. Алексеева (заведующая отделением Научного центра здоровья детей РАМН, профессор), Г.А. Лыскина (профессор кафедры детских болезней ММА им. И.М. Сеченова), Г.А. Самсыгина (заведующая кафедрой детских болезней РГМУ, профессор), Р.Р. Шияев (ректор Ивановской государственной медицинской академии, профессор), грамотой Государственной Думы РФ — академик РАМН М.Я. Студеникин, а благодарности от Комитета Госдумы РФ по охране здоровья получили Н.Н. Кованова (ответственный секретарь Союза педиатров России), Г.В. Кагирова (председатель Алтайского отделения СПР, профессор кафедры педиатрии Алтайского государственного медицинского университета), М.В. Краснов (председатель Чувашского регионального отделения СПР, заведующий кафедрой детских болезней Чувашского государственного медицинского университета, профессор), Т.Н. Николаева (председатель Ярославского отделения СПР, заведующая кафедрой факультетской педиатрии Ярославской государственной медицинской академии, профессор, заслуженный врач РФ), Г.А. Шуляк (председатель отделения СПР Калининградской области).

К сожалению, не все желающие смогли выступить с поздравлениями по случаю 80-летнего юбилея Союза педиатров России, но нельзя не отметить искренность и теплоту слов Почетного президента и президента Ассоциации педиатров Украины Е.М. Лукьяновой и Ю.Г. Антипкина, председателя правления Союза педиатров Казахстана С.А. Диканбаева, председателя Ассоциации педиатров Узбекистана А.В. Алимова, директора Республиканского центра «Мать и дитя» Республики Беларусь К.У. Вильчука, директора Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. Бакулева Л.А. Бокерии, ректора Сибирского государственного медицинского университета В.В. Новицкого, генерального директора группы компаний Нутритек О.В. Очинского.

Из рук в руки передавали слова «Вальса детских врачей» — музыкального подарка из Красноярска (слова — М. Галактионовой, музыка — С. Пучинина). Кульминацией праздника стало открытие вновь построенного корпуса НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН — нового реабилитационного центра для детей и подростков федерального уровня, аналогов которому нет не только в нашей стране, но и за рубежом.

Правила оформления публикаций

Представленные в работе данные должны быть оригинальными. Не допускается направление в редакцию работ, которые дублируются в других изданиях или посланы для публикации в другие редакции. Редакция не несет ответственность за достоверность собственных клинических исследований авторов статей.

Все присланные работы подвергаются научному рецензированию. Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала. Статьи, не оформленные в соответствии с данными правилами, к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются.

В редакцию направляются 2 экземпляра рукописи, которые сопровождаются направлятельным письмом учреждения, заверенным ответственным лицом, на имя главного редактора журнала. К рукописи прилагается электронный носитель (дискета или CD), содержание которого должно быть идентичным принтерной распечатке. По согласованию с редакцией допускается направление всех материалов по электронной почте.

ПРИ ОФОРМЛЕНИИ СТАТЕЙ НЕОБХОДИМО ПРИДЕРЖИВАТЬСЯ СЛЕДУЮЩИХ ПРАВИЛ:

1. Текст печатается в текстовом редакторе Word шрифтом Times, кеглем 12, через 1,5 интервала на листе А4. Поля: верхнее и нижнее — 2,5 см, левое — 3,5 см, правое — 1,5 см. Запрещается использование автоматических переносов. Внизу справа ставится нумерация страниц.

2. В текст статьи не включаются иллюстрации (таблицы и рисунки) или кадровые рамки для указания места их размещения в тексте.

3. Титульная страница: *название статьи* (не допускается употребление сокращений, а также торговых названий препаратов, продуктов питания и биодобавок); *инициалы и фамилия(и) автора(ов); полное официальное название учреждений, на базе которых выполнено исследование, город и страна* (если учреждение находится за пределами РФ); *принадлежность каждого автора к соответствующему учреждению* указывается цифрами, надстрочным индексом в порядке упоминания; *аннотация статьи* (не более 150 слов) имеет следующую структуру: краткое вступление, отражающее актуальность проблемы, материалы и методы исследования, результаты исследования и выводы; *перечень ключевых слов статьи; данные «Для корреспонденции»* одного из авторов статьи (фамилия, имя и отчество, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание, а также рабочий адрес с почтовым индексом, номерами контактных телефонов, факса, e-mail). Статью обязательно подписывают все авторы.

4. Объем статей: не более 15 страниц — для оригинальной, 20 — для лекции или обзора литературы, 7 — для описания клинического наблюдения. Оригинальная статья должна иметь следующие разделы: введение, пациенты (материалы) и методы, результаты исследования и их обсуждение, выводы (заключение). При описании клинического наблюдения приводятся результаты только тех исследований, которые имеют дифференциально-диагностическую и диагностическую ценность для описываемого случая.

5. Все цифровые данные должны иметь соответствующие единицы измерения в системе СИ, для лабораторных показателей в скобках указываются нормативные значения. Употребление в статье не общепринятых сокращений не допускается. Малоупотребительные и узкоспециальные термины должны быть расшифрованы. Сокращение слов и названий (не более 3), кроме общепринятых сокращений мер, физических и математических величин и терминов, допускается только с первоначальным указанием полного названия и написания соответствующей аббревиатуры сразу за ним в круглых скобках. В публикации следует пользоваться современной русскоязычной научной терминологией и не употреблять «кальки» терминов, транскрибированные с иностранных слов. В математических формулах должны быть четко размечены все элементы: латинские буквы синим, греческие красным, индексы надстрочные и подстрочные, прописные (М) и строчные (м) буквы, сходные по написанию цифры и буквы (О буква и 0 цифра).

6. При описании лекарственных препаратов должны быть указаны: международное непатентованное наименование (МНН), торговое название, фирма-изготовитель и страна производства; все названия и дозировки должны быть тщательно выверены. Способ применения, дозы и формы используемых лекарственных препаратов и биодобавок должны учитывать возраст пациентов и соответствовать официальным предписаниям. Описание пострегистрационных клинических испытаний лекарственных препаратов, продуктов питания, биологически активных добавок и средств по уходу за детьми должны обязательно включать информацию о регистрации и разрешении

к применению указанной продукции официальными разрешительными органами (регистрационный номер, дата регистрации).

7. При упоминании использованной в ходе выполнения работы лечебно-диагностической аппаратуры необходимо в скобках указать название фирмы и страну производства аппаратуры. Описание данных, полученных при использовании оригинальной, разработанной в данном учреждении, лечебно-диагностической аппаратуры требует указания номера авторского свидетельства и лицензии на внедрение этой аппаратуры, а также разрешения на ее использование у детей.

8. При применении авторами инвазивных исследований и процедур должно быть приведено исчерпывающее обоснование их проведения. В отдельных случаях, до публикации материала, редакция оставляет за собой право потребовать у авторов предоставления разрешения этического комитета учреждения.

9. Все латинские названия пишутся курсивом. Первое упоминание микроорганизма должно включать полностью родовое и видовое название, даже если микроорганизм широко известен. В дальнейшем пишется сокращенное родовое и полное видовое название. В таблицах — обязательно полностью. Слово «species» сокращается до «spp.».

10. Иллюстративный материал представляется на отдельных листах и в отдельных файлах с соответствующей нумерацией и, за исключением таблиц, обозначается словом «рисунок». Таблицы строятся в редакторе Word. Графики и диаграммы — в редакторе Microsoft Graf или Statistica. Необходимо указывать цифровое значение каждого элемента диаграммы (столбик, сектор) или каждой точки графика; на осях должны быть указаны единицы измерения. Электронные версии рисунков, фотографий, рентгенограмм представляются в форматах .jpeg, .tif или .eps, имеющих разрешение не менее 300 ppi, и ширину объекта не менее 100 мм. Текст-подпись — на отдельном листе в редакторе Word.

- Рисунки и фотографии (черно-белые или цветные) должны быть четкими и контрастными. На оборотной стороне каждой фотографии и рисунка ставится его номер, фамилия автора и название статьи, а также обозначается верх рисунка (простым мягким карандашом без нажима).

- Однотипные иллюстрации должны быть одинаковыми по размеру, масштабу, характеру представления информации.

11. Список использованной в статье литературы прилагается на отдельном листе в порядке цитирования источников. Библиографические ссылки даются в квадратных скобках через запятую в строгом соответствии со списком использованной литературы. В оригинальных статьях допускается цитирование не более 25 источников, в обзорах литературы — не более 60. В списке литературы указывается:

- при цитировании книги: фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место, издательство и год издания, количество страниц в книге или ссылка на конкретные страницы;

- при цитировании статьи в журнале: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, то указывают три, добавляя «и др.» или «et al.»), полное название статьи, полное или сокращенное название журнала (сокращения должны соответствовать стилю Index Medicus или MEDLINE), год издания, том, номер, цитируемые страницы;

- В статью допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ, но не на сами диссертации, так как они являются рукописями. Авторы несут полную ответственность за точность данных, приведенных в списке использованной литературы.

ОБРАЗЦЫ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ЗАПИСЕЙ

1. Габуния М.С. Состояние молочных желез при применении гормональных препаратов в гинекологической практике // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2001. — Т. 4, № 6. — С. 55–58.

2. Буланкина Е.В. Диагностика и прогноз развития висцеральных нарушений у детей с врожденной дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иваново, 2002. — 24 с.

3. Kianfar H., Kimiagar M., Ghaffarpour M. Effect of daily and intermittent iron supplementation on iron status of high school girls // Int. J. Vitam. Nutr. Res. — 2000. — V. 70, № 4. — P. 172–177.

4. Bogen D.L., Duggan A.K., Dover G.J. et al. Screening for iron deficiency anemia by dietary history in a high-risk population // Pediatrics. — 2000. — V. 105, № 6. — P. 1254–1259.

5. Хрусталев Ю.М. Философия. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 640 с.

Статьи присылать по адресу:

119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62

тел.: (495) 967-15-66

e-mail: vsp@nczd.ru

| Игорь Михайлович Воронцов



1 марта 2007 г. ушел из жизни выдающийся ученый-педиатр и организатор детского здравоохранения, талантливый педагог и клиницист, замечательный человек Игорь Михайлович Воронцов, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, действительный член Королевской Британской медицинской академии, почетный академик Международной академии интегративной антропологии, президент регионального отделения Союза педиатров Санкт-Петербурга, член Исполкома Союза педиатров России, член редакционных советов нескольких центральных педиатрических журналов и серии «Социальная педиатрия».

И.М. Воронцов родился 11 апреля 1935 г. в Ленинграде. В 1959 г. получил диплом врача-педиатра в Ленинградском педиатрическом медицинском институте, в стенах которого прошла вся его научная и педагогическая деятельность. После окончания клинической ординатуры при кафедре госпитальной педиатрии, руководимой классиком советской педиатрии, академиком А.Ф. Туром, он был оставлен в аспирантуре и завершил ее защитой кандидатской диссертации по клинко-биохимической характеристике острых лейкозов у детей. Далее был зачислен ассистентом при кафедре госпитальной педиатрии, а с 1967 г. избран доцентом на кафедру пропедевтики детских болезней, которую возглавлял заслуженный деятель науки РФ, профессор А.Б. Воловик.

В 1970 г. Игорь Михайлович стал заведующим кафедрой пропедевтики детских болезней (реорганизованной в дальнейшем в кафедру детских болезней № 3, а затем — в кафедру госпитальной педиатрии). С 2003 г. заведовал вновь созданной кафедрой педиатрии ФПК и ПП с курсами кардиологии, ревматологии и нефрологии.

И.М. Воронцов в своей научной и клинической работе гармонично совмещал интересы к общим педиатрическим и узкоспециальным проблемам. Первой из них была гематология детского возраста. В его докторской диссертации была разработана эпидемиологическая концепция этиопатогенеза острых лейкозов у детей.

Из других направлений научной деятельности Игоря Михайловича достойны упоминания следующие. Он глубоко изучал роль темпа роста и созревания ребенка в его физиологических особенностях и заболеваниях. С целью более объективного анализа процессов роста ученый в 1973 г. издал первые в СССР центильные нормативные шкалы физического развития для детей раннего возраста в Ленинграде, а позднее предложил несколько новых индексов оценки роста и телосложения. И.М. Воронцов первым обратил внимание на то, что учащение вариантов дисгармонического роста и созревания детей при акцелерационных сдвигах может быть фактором, изменяющим клиническую картину некоторых болезней и даже вероятности их возникновения. Он связал с акцелерационными процессами резкое возрастание частоты лимфатизма у детей и, в отличие от ранее известного лимфатико-гипопластического диатеза, назвал это состояние «макросоматическим лимфатизмом».

И.М. Воронцов стоял у истоков учения о рахите как полиэтиологическом критическом состоянии развития костной системы. Он был автором первых методических писем МЗ СССР с рекомендациями на применение малых доз витамина Д для профилактики и лечения рахита. Эта переориентация на низкие дозы немедленно сказалась в снижении заболеваемости гипервитаминозом Д.

С 1967 г. И.М. Воронцов, работая в клинике детской кардиологии и ревматологии, вместе с коллективом кафедры и Отделом иммунологии ИЭМ активно включается в круг работ по иммунологии ревматизма, хронических артритов и диффузных заболеваний соединительной ткани у детей. Главным итогом этого периода оказался комплекс иммунологических методов для мониторинга течения и диагностики заболеваний этой группы, а также впервые в детской ревматологии страны (с 1968 г.) все более широкое использование средств иммуномодулирующей терапии. Практически в эти годы произошло революционное изменение в судьбах больных этой группы — при своевременном начале терапии они были полностью защищены от инвалидизации.

Кафедра И.М. Воронцова — одна из первых детских клиник страны поставила проблему антифосфолипидного синдрома у детей как самостоятельной болезни (относительно редко) и существенногоотягощающего состояния при многих ревматических, соматических и инфекционных заболеваниях. Как руководитель кардиологических клиник И.М. Воронцов способствовал становлению и развитию современных технологий, как для оперативного лечения детей с врожденной патологией сердца, так и инвазивных методов диагностики и лечения нарушений ритма сердца у детей. Важнейшим

достижением явилось осуществленное совместно с инфекционистами и реаниматологами введение в лечение дифтерийного кардита фосфокреатина (неотона) с резким снижением летальности от дифтерии.

В последние годы большое внимание профессор И.М. Воронцов уделял детским истокам артериальной гипертензии и метаболического синдрома. Достаточно широкий масштаб клинко-генетических исследований в этом направлении, выполненных совместно с лабораторией генетики, существенно подтвердил ведущее значение среды жизни, питания и темпа роста ребенка в ранние периоды жизни, включая и внутриутробный, как ключевых факторов риска формирования уже в детстве метаболического синдрома и последовательного прогрессирования всей гаммы его составляющих в годы молодости и среднего возраста. Одновременно показана и целесообразность использования нескольких генетических маркеров в прогнозировании некоторых особенностей поражения сердечно-сосудистой системы. Нашел подтверждение принцип оценки биологического возраста сердечно-сосудистой системы ребенка на основании нормирования показателей на возраст внутри разных соматотипов. Такой подход и соответствующие таблицы для практики оценки артериального давления введен И.М. Воронцовым еще в 1984 г. и вошел уже во все учебники пропедевтики детских болезней.

С 1978 по 1995 г. И.М. Воронцов занимает должность главного педиатра Комитета по здравоохранению Мэрии (Правительства) Ленинграда — Санкт-Петербурга. С 2002 г. он — главный педиатр Северо-Западного региона России. В эти годы кроме очень большого объема консультативной работы, ученый выполняет функции Председателя Аттестационной комиссии по педиатрии, Председателя Лечебно-контрольной комиссии и участвует в планировании развития всей системы медицинской помощи детям. Под его руководством достигает максимального развития специализация многих служб и направлений детской медицины, начиная от формирования специализированных педиатрических подстанций скорой медицинской помощи и отделений неонатологии в детских поликлиниках. Формируются самые различные центры специализированной педиатрии как районного, так и городского уровня.

Уже в 1979 г. И.М. Воронцов, при поддержке руководства Комитета, открывает межведомственную лабораторию «Автоматизированные системы в педиатрии». Совместно с профессорами Э.К. Цыбулькиным и Е.В. Гублером и при участии сильной инженерной группы в самое короткое время создаются и начинают функционировать: системы принятия решений для диспетчеров скорой и неотложной помощи, формализованные информационные бланки для принятия решений врачом детской скорой и неотложной помощи, формализованные бланки для дежурных врачей детского стационара и родильного дома. Организуется автоматизированная диспетчеризация реанимационно-консультативного центра, вводится автоматизированная система массовых профилактических осмотров детей различных возрастов (АСПОН). Все эти системы немедленно дали положительный эффект по снижению детской смертности и летальности по отдельным группам заболеваний. Они многократно представлялись на различных конференциях и были тиражированы во многие регионы страны. Система автоматизированных осмотров получила в 1991 г. премию Совета Министров СССР. Ее последующие версии и сегодня используются более, чем в 90 территориях страны и через них проходит около 1 млн детей каждый год.

Значительная часть научной и просветительской деятельности профессора И.М. Воронцова была связана с проблемами детского питания. В последние годы его внимание было привлечено к специфическим функциям питания именно растущего детского организма. Он выделил относительно новую область диетологии, называя ее «диетологией развития» и подчеркивал особое значение принципов диетологии развития для формирования и поддержания здоровья детей.

В последние 15 лет профессор И.М. Воронцов особенно переживал тенденции ухудшения здоровья детей России. Начиная с 1991 г. в его публикациях все большее место занимает общая концепция детского здоровья и проблема ориентации педиатрической науки и практики непосредственно на формирование и поддержку здоровья.

И.М. Воронцов является автором более 350 научных публикаций, в числе которых 12 монографий и 2 учебника. Он является редактором двух изданий перевода «Руководства по педиатрии Нельсона». Под его руководством выполнено 71 кандидатская и 12 докторских диссертаций.

Выдающаяся научная и врачебная деятельность И.М. Воронцова отмечена многими наградами, в их числе орден «Трудового Красного Знамени», медаль «За трудовое отличие».

Память о И.М. Воронцове мы навсегда сохраним в наших сердцах, а имя его будет записано в историю отечественной педиатрии как выдающегося ученого и детского доктора второй половины XX столетия.

Исполком Союза педиатров России,
Санкт-Петербургская педиатрическая медицинская академия,
Кафедра педиатрии ФПК и ПП с курсами кардиологии,
ревматологии и нефрологии Санкт-Петербургской
педиатрической медицинской академии,
Редколлегия журнала «Педиатрическая фармакология»

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПЕДИАТРОВ РОССИИ

«Фармакотерапия и диетология в педиатрии»

Москва, 17–18 октября 2007 г.

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
- Департамент здравоохранения города Москвы
- Российская академия медицинских наук
- Союз педиатров России
- ГУ Научный центр здоровья детей РАМН
- ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова
- ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет
- Выставочная компания «Меткомцентр»

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ

Сопредседатели

Баранов Александр Александрович

Председатель Исполкома Союза педиатров России,
Директор Научного центра здоровья детей РАМН,
академик РАМН, профессор

Ступин Виктор Александрович

Директор Департамента фармацевтической деятельности, обеспечения благополучия человека, науки, образования Министерства здравоохранения и социального развития РФ, профессор

Шарапова Ольга Викторовна

Директор Департамента медико-социальных проблем семьи, материнства и детства Министерства здравоохранения и социального развития РФ, профессор

НАУЧНАЯ ПРОГРАММА КОНФЕРЕНЦИИ

- Значение лекарственного обеспечения в реализации приоритетного Национального проекта «Здоровье».
- Правовые аспекты лекарственного обеспечения детского населения России.
- Фармацевтический рынок — вопросы эффективности и безопасности применения лекарственных средств у детей в современном этапе.
- Роль фармакоэкономических исследований в педиатрии.
- Создание Российского национального педиатрического формуляра лекарственных средств.
- Клинический опыт применения новых лекарственных препаратов.
- Применение стандартов, протоколов и клинических рекомендаций в диагностике и лечении детских болезней.
- Значение и место профилактики детских болезней в педиатрической практике.
- Рациональная фармакотерапия и качество жизни детей.
- Вопросы профилактики и лечения детей с врожденными и наследственными болезнями. Неонатальные скрининги.
- Неотложные состояния и их терапия в практике педиатра.
- Новости Национального календаря вакцинопрофилактики.
- Национальная программа вскармливания детей первого года жизни.
- Современные возможности диетотерапии больных с наследственными заболеваниями.
- Качество и безопасность продуктов детского питания.
- Спорные вопросы рационального и лечебного питания детей.
- Новые концепции в детском питании.
- Повышение квалификации педиатров по вопросам рациональной фармакотерапии и детской диетологии.
- Школьное питание: проблемы и задачи.

В дни проведения Конференции состоятся:

V Форум «Дети и лекарства» и I Форум «Питание и здоровье детей»

Заявки на доклады и симпозиумы принимаются до **15 июня 2007 г.** по электронной почте (решения Оргкомитета по заявкам будут направлены адресатам также по электронной почте).

Вниманию докладчиков: для демонстрации презентаций необходимо предоставлять материалы на CD-дисках или Flash-картах.

Адрес: **119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2/62**

ГУ Научный центр здоровья детей РАМН

Тимофеева Анна Георгиевна

Телефон: **(495) 967-15-96**

E-mail: **timofeeva@nczd.ru**

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС

Регистрационный взнос в размере **1500 рублей** должен быть переведен на расчетный счет Общественной организации «Союз педиатров России»:

Получатель платежа: Общественная организация «Союз педиатров России», ИНН 7704027058, КПП 773601001, р/с 40703810377020097001 в ЗАО «Международный промышленный банк», г. Москва, к/с 30101810000000000748, БИК 044525748

Копия платежного поручения об оплате регистрационного взноса с указанием фамилий участников, названия учреждения должна быть выслана в адрес Общественной организации «Союз педиатров России» (с пометкой «Оплата регистрационного взноса»). Возможна оплата при регистрации.

Адрес: **119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2/62**

ГУ Научный центр здоровья детей РАМН

Кованова Наталья Николаевна

Телефон: **(495) 134-03-08**

E-mail: **kovanova@nczd.ru**

ВРЕМЯ И МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ

Место проведения: **Москва, Ленинский проспект, д. 32А,**

Российская академия наук, Большой зал РАН

Время проведения: **17–18 октября 2007 г.**

КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

В конкурсе могут принять участие врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо до **30 августа 2007 г.** прислать по почте или e-mail заявку на участие, резюме работы (формирование — см. «Тезисы»). Заявка должна содержать информацию об авторе (Ф.И.О., дата рождения, должность, организация, город, страна, контактный телефон, e-mail) и быть заверена подписью руководителя учреждения. Авторы присланных работ примут участие в постерной сессии конкурса молодых ученых и будут освобождены от уплаты регистрационного взноса. Авторам лучших работ будет предоставлена возможность выступить с устным докладом.

Адрес: **119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2/62**

ГУ Научный центр здоровья детей РАМН

Намазова Лейла Сеймуровна

Телефон: **(495) 967-14-18, 935-64-00**

E-mail: **konkurs@nczd.ru**

* Опубликованы могут быть только работы, поступившие не позднее **30 июня 2007 г.**

ТЕЗИСЫ

Оплата тезисов. Для публикации тезисов необходимо перевести сумму в размере 150 рублей* на расчетный счет Общественной организации «Союз педиатров России» либо оплатить регистрационный взнос, в который входит сбор за одну публикацию тезисов. Копия платежного поручения об оплате сбора за публикацию должна быть выслана в адрес Общественной организации «Союз педиатров России» с указанием на бланке платежного поручения фамилии первого автора и названия мероприятия. Оплаченные тезисы должны поступить в Оргкомитет не позднее **30 июня 2007 г.** по почте (обязательно с приложением дисков!) или по e-mail (с пометкой «Тезисы Конференции педиатров России»).

Адрес: **119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2/62**

ГУ Научный центр здоровья детей РАМН, Оргкомитет

Телефон: **(495) 967-14-18**

E-mail: **tezis@nczd.ru**

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ ТЕЗИСОВ

Текст должен быть напечатан в редакторе MSWord, шрифтом Times New Roman 11, через один интервал и уместиться в рамку размером 130 мм x 175 мм. Название работы печатается в верхнем регистре без сокращений. С новой строки указываются фамилии авторов (инициалы ставятся после фамилии), с новой строки — полное официальное название учреждения и город. Текст тезисов должен иметь следующую структуру: «Актуальность», «Цель исследования», «Пациенты и методы», «Результаты», «Заключение». В названии файла указываются фамилия первого автора и город, набранные без пробелов латинскими буквами. Если от одного автора или группы авторов направляется более одной работы, то в конце названия файла ставится цифра 1, 2, 3 (например: Ivanov Moscow, Ivanov Moscow1).

Работы, присланные по факсу, без дисков или оформленные не в соответствии с данными требованиями, а также позже установленного срока приниматься не будут. Оргкомитет вправе отказать в публикации материалов, не соответствующих тематике Конференции или имеющих рекламную направленность. В таких случаях оплата за публикацию не возвращается.

Лучшие, по мнению научных консультантов, тезисы будут отмечены логотипом Союза педиатров России, а их авторы получат возможность представить свои работы на постерной сессии Конференции.

* Работы, присланные до 31.05.2007 г., публикуются бесплатно.

ВЫСТАВКА

Одновременно с Конференцией будет работать 9-я Медицинская специализированная выставка «Охрана здоровья детей — новые технологии — 2007», на которой российские и зарубежные компании представят современное медицинское оборудование, лекарственные препараты, средства гигиены, продукты питания для детей.

Организатор выставки — Выставочная компания «Меткомцентр»

Адрес: **123610, Москва, Краснопресненская наб., 12,**

Центр международной торговли

Телефон: **(495) 681-76-65, 631-14-12**

E-mail: **zmlr@sumall.ru**

ГОСТИНИЦА

По желанию участников для них могут быть забронированы места в гостинице. Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос. Заявки на бронирование мест в гостинице принимаются не позднее **1 октября 2007 г.** Вопросами бронирования гостиниц для участников конференции занимается туристическая компания «Интел Сервис Центр»:

Адрес: **117912, Москва, Ленинский проспект, 29, офисы 401-408**

Компания «Интел Сервис Центр»

Клебанова Ирина

Телефон: **(495) 956-44-22, 956-22-44**

E-mail: **iklebanova@intelservice.ru**

