

2. По характеру клинической манифестации, степени изменений гемограммы и степени уменьшения концентрации сахара в ликворе возможно предварительное прогнозирование течения Hib-менингита.

3. При 1 и 2 вариантах клинической манифестации Hib-менингита комбинации цефтриаксона и амикацина, клафорана и амикацина не являются рациональными и оптимальными. Как можно быстрее следует переходить к введению меропенема (меронема). В качестве альтернативы может быть предложена комбинация цефоперазона и ципрофлоксацина.

4. Часто поражение ЦНС при Hib-инфекции протекает как менингоэнцефалит.

Литература:

1. Неврологические осложнения при бактериальных гнойных менингитах у детей / М.Н. Сорокина и др.: Сб. методических рекомендаций и пособий для врачей «Новое в диагностике и лечении кишечных и нейроинфекций у детей». — Санкт-Петербург, 1998. — 106 с.
2. Демина А.А. Эпидемиология инвазивных форм заболеваний, обусловленных *H. influenzae* типа В: Сб. трудов НПК «Актуальные вопросы эпидемиологии, клиники, диагностики и профилактики инфекции, вызываемой *H. influenzae* типа В». — М., 1998. — С. 5—11.
3. Гемофильные менингиты у детей: эпидемиология, клиника, диагностика, лечение, профилактика / М.Н. Сорокина и др.: Пособие для врачей. — Санкт-Петербург, 2003. — 46 с.

Иммунотропная терапия энтеровирусных менингитов у детей

Ю. Б. ХАМАНОВА, А. У. САБИТОВ, В. В. ФОМИН

ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздрава России, Екатеринбург

Проанализированы результаты лечения энтеровирусного менингита (ЭВМ) у 254 детей, находившихся на лечении в детском нейроинфекционном отделении МАУ «ГКБ № 40» и в Клинико-диагностическом центре. Проведено сравнение базисного способа лечения ЭВМ с комплексной терапией, включавшей различные иммунотропные препараты, у детей старше трех лет. Эффективность проводимой терапии оценивалась по результатам клинических наблюдений и показателей системного иммунитета. Базисная терапия ЭВМ предусматривала проведение дегидратации, применение вазоактивных препаратов и комплекса витаминов группы В. В группах сравнения дети получали в дополнение к базисной терапии один из препаратов сравнения: Амиксин, Анаферон детский, Циклоферон, Виферон. В ходе исследования было доказано преимущество комплексного лечения энтеровирусных менингитов с использованием иммуномодуляторов перед применением базисной терапии. Максимальный суммарный эффект наблюдался у Анаферона детского.

Ключевые слова: энтеровирусный менингит, дети, индукторы ИФН, Анаферон детский

Immune Therapy of Enterovirus Meningitis in Children

Yu. B. Hamanova, A. U. Sabitov, V. V. Fomin

Ural State Medical Academy, Ekaterinburg

The authors analyzed 254 cases of Enteroviral Meningitis (EVM) in children that were treated in the children's department of neuroinfections of Clinical Hospital № 40 in Clinical and Diagnostic Center. We compared the conventional method of the treatment of EVM in children above three years with complex therapy that includes various immunotropic preparations. The efficiency of the therapy was estimated according to the results of clinical observations, and the parameters of systemic immunity. Basic therapy included the appointment of rehydration, vasoactive drugs, vitamins of group B. In comparison groups children were given one of the following preparations: Amixin, Anaferon for children, Cycloferon, Viferon in addition to the basic treatment. The study demonstrated the benefits of complex treatment for enteroviral meningitis with immunomodulators before applying basic therapy. Total maximum effect was observed in the group with Anaferon for children.

Key words: Enteroviral Meningitis, children, interferon inducers, Anaferon for children

Контактная информация: Хаманова Юлия Борисовна — к.м.н., асс. каф. детских инфекционных болезней и клинической иммунологии УГМА; Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189, ГКБ № 40; 266-95-37

УДК 616.9:579.845

В настоящее время, энтеровирусная инфекция занимает ведущее место в структуре серьезных менингитов у детей (до 90%). Особенности данного заболевания являются: рост заболеваемости, нередко в виде локальных вспышек, особенно в летне-осенний сезон в странах с умеренным климатом, его широкое распространение, преимущественно тяжелые формы у детей раннего возраста, а также отсутствие этиотропного лечения.

Согласно литературным данным, в настоящее время предпринимаются попытки создания и внедрения в клиническую практику этиотропных противовирусных препаратов.

К ним относятся препараты, действующие на вирусный капсид (препараты, угнетающие репликацию вирусов), препараты, ингибирующие вирусные протеазы и препараты, угнетающие репликацию РНК вирусов.

К препаратам, угнетающим репликацию вирусов, относится плеконарил (Pleconaril — VP 63843 — 3—13,5-диметил-4-[(3-метил-5-изоксазалил) пропил-1] фенил]-5-(трифлуорометил)-1,2,4-оксадиазол). В 2002 году FDA отклонил санкцию на разрешение применения препарата плеконарил (Пиковир) компании ViroPharma для лечения острых инфекций верхних дыхательных путей, вызванных пикорнави-

русами у взрослых [1], в настоящее время допускается использование плеконарила для лечения жизнеугрожающих энтеровирусных инфекций у детей [2].

К одним из наиболее эффективных препаратов, влияющих на ингибирование вирусных протеаз, относится соединение AG7088 (rupintrivir). Несмотря на противовирусный эффект рупинтривира, являющегося ингибитором 3С протеазы [3]), и эффективного в отношении пикорнавирусов в том числе CVA21, CVB3, ECHO11 и EV70 [4], клинические исследования препарата были прерваны [5].

К противовирусным средствам, угнетающим репликацию РНК относятся энвироксим (Enviroxime), валопицитабин (Valopicitabine) и DTriP-22. По данным клинических исследований, энвироксим способствовал снижению в два раза *in vitro* титров вируса EV70 и CVA24, однако, у данного соединения выявлены побочный эффект в виде рвоты и низкая биодоступность при приеме внутрь [6, 7]. Валопицитабин оказался результативен в отношении всех трех штаммов полиовируса [8]. Соединение DTriP-22, действующее как ингибитор EV71 полимеразы DTriP-22, также показало широкий спектр противовирусной активности в отношении других пикорнавирусов [9].

Нужно отметить, что в настоящее время, помимо разработки эффективной и безопасной этиотропной терапии, ведутся экспериментальные работы в области ингибирования вирусов с помощью РНК-интерференции (RNAi). РНК-интерференция — это эволюционный механизм подавления экспрессии гена на стадии транскрипции, трансляции, деадектирования или деградации мРНК при помощи малых молекул РНК [10].

Так как этиотропная терапия не получила широкого клинического применения и не используется в детской практике, остается актуальной потребность в эффективных и безопасных препаратах для лечения энтеровирусного менингита у детей.

В настоящее время, при терапии нейроинфекций часто используются препараты интерферонов. Универсальное противовирусное действие интерферонов (ИФН) осуществляется за счет ингибирования практически любой стадии вирусного цикла, включая проникновение в клетку вирусной частицы, стабильность РНК, иницирование транскрипции, созревание, сборку и высвобождение вирусных частиц из клетки [10]. При острых вирусных нейроинфекциях используют препараты ИФН (реаферон, реаферон-ЕС-липид, реалдирон, роферон А) в качестве противовирусной и иммуномодулирующей терапии [11–17]. Препараты вводятся парентерально, нередко в высоких дозах. У этого вида терапии имеются побочные эффекты (гриппоподобный синдром, снижение порога судорожной готовности и др.) и преимущественно антипролиферативное действие, которое может быть обосновано при лечении опухолей [18, 19]. Препараты рекомбинантных ИФН, используемые для лечения острых инфекционных процессов, в большинстве своем содержат интерферон альфа (ИФН- α), который относится к интерферонам I типа.

В литературе описано применение при серозных менингитах (СМ) препарата «Виферон» (Вф). Благодаря от-

сутствию побочных эффектов, характерных для парентерального введения препаратов интерферона и простому способу введения [20], Вф используется в педиатрической практике. В немногочисленных публикациях о применении Вф при СМ у детей (Кокорева С. П. и др.), показано, что при назначении препарата в первые дни заболевания совместно с базисной терапией, клиническое улучшение наблюдалось уже через 1–2 суток после начала терапии, достоверно раньше отмечалось купирование головной боли, рвоты, судорог. Нормализация клеточного состава ликвора в этой группе наступала на 10–14 день, в контрольной — на 15–18 день болезни. При использовании виферона количество Т-лимфоцитов, Т-хелперов, В-клеток и уровень IgM достоверно повышались, в группе контроля к периоду клинической реконвалесценции сохранялся дисбаланс иммунной системы [21].

Одним из перспективных направлений в терапии СМ в последние годы является использование индукторов синтеза эндогенного интерферона. Данные препараты характеризуются способностью к выработке собственных ИФН, не обладающих антигенностью, синтез которых находится под контролем интерлейкинов и белков-репрессоров и не достигает уровня, способного оказать повреждающее действие на организм. Однако в ряде случаев применение индукторов ИФН может приводить к развитию состояния гипореактивности, во время которого организм не отвечает продукцией ИФН на введение лекарства. Кроме того, широкое применение некоторых препаратов этой группы может ограничиваться относительно высокой токсичностью, образованием устойчивых комплексов с ДНК, невозможностью преодоления гематоэнцефалического барьера и др. [22, 23].

Одним из широко известных индукторов ИФН является препарат «Циклоферон» (Цф, метилглюкамина акридонатацетат). Цф способен вызывать образование интерферонов I и II типов. Клиническая эффективность 12,5% раствора препарата составляет: при гриппе 60–85%, герпетической инфекции — 67–92%, вирусных гепатитах — 40–90%, менингеальной форме клещевого энцефалита — 56–75% [24]. Данные исследований Паниной О. А. показали, что включение Цф в состав комплексной терапии СМ приводит к быстрому исчезновению клинических симптомов, стимулирует Т-клеточный иммунный ответ у 20–50% пациентов, способствует повышению ИФН- α и активации местных защитных реакций [25]. Включение в комплексную терапию серозных менингитов Цф в дозе 10 мг/кг х сут, но не более 250 мг/сут. при ЭВМ у детей по прерывистой схеме — (1, 2, 4, 6, 8, 11, 14-е дни терапии) способствовало купированию лихорадки, цефалгии и менингеального синдрома в более короткие сроки (Еремеева И. Г.). Анализ влияния Цф на продолжительность пребывания детей в стационаре показал, что средний срок стационарного лечения пациентов составил $17,1 \pm 0,52$ койко-дня, а в контрольной группе — $19,7 \pm 0,73$ койко-дня ($p < 0,05$) [25].

Данные сравнительного исследования Вф и Цф у детей при ЭВМ показали одинаковую направленность и эффективность исследуемых препаратов [26–28].

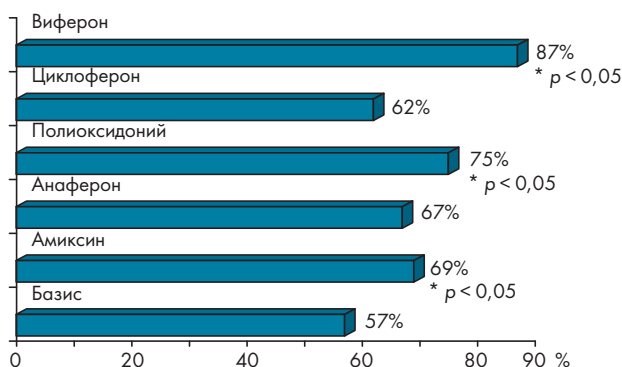


Рисунок 1. Частота санации ликвора у больных ЭВМ на фоне базисной и комплексной терапии

Другой синтетический низкомолекулярный индуктор ИФН — «Амиксин» (Ам), относящийся к классу флуоренов, по интенсивности и продолжительности действия показал лучшие способности к продукции позднего ИФН, при времени максимального ответа 10–18 часов. При применении амиксина пик накопления ИФН в крови (60–120 МЕ/мл) отмечается уже через 12–18 часов после приема, затем он полностью исчезает из кровотока к 72 часам, а индуцированный ИФН в лейкоцитах человека не превышает 120 МЕ/мл [22]. Абсолютная биологическая доступность Ам при его пероральном введении составляет около 70% [29]. При применении Ам у детей с ЭВМ 7–12 лет в дозе 60 мг/сут. (старше 12 лет — 125 мг/сут) однократно в течение 7 дней, затем через день в течение 5 дней показано сокращение сроков инфекционного токсикоза с 4,2 до 3,4 дней ($p < 0,05$). Влияние на общемозговые и менингеальные симптомы не значимо [30].

При пероральном введении Ам в эксперименте непропорционально снижается биологическая доступность к головному мозгу. Учитывая это, можно предположить нецелесообразность перорального введения при лечении нейроинфекций [29].

К современным индукторам ИФН относится «Анаферон детский» (Рег. № 000372) созданный на основе антител к ИФН- γ человека, находящихся в релиз-активной форме*. Одним из основных механизмов действия анаферона детского (АНд) является регуляция эндогенных ИФН. Препарат индуцирует спонтанную и митоген-стимулированную продукцию ИФН I и II типов (ИФН- α и ИФН- γ) уже в первые сутки после начала приема [31, 32]. В более поздних исследованиях определены рецепторы-мишени препарата: рецептор ИФН- γ , сигма-1 рецептор и альфа рецептор хемокинов 4 типа (CXCR4), показано, что АНд повышает эффективность взаимодействия ИФН- γ со своим рецептором. Препарат демонстрирует свойства антагониста CXCR4 рецептора хемокинов человека, который экспрес-

сируется на поверхности Т-лимфоцитов и участвует в регуляции миграции иммунокомпетентных клеток [33]. Согласно данным вирусологического обследования больных детей, АНд оказался эффективным при ОРВИ, вызванных вирусами гриппа (А, В), а также в случае микстинфекции (комбинация вируса гриппа А и аденовирусов, вирусов парагриппа и др.) [34–38].

АНд показал свою эффективность в профилактике арбовирусных нейроинфекций: в основной группе не было зарегистрировано заболеваний клещевым энцефалитом, в группе сравнения — 15% детей заболели клещевым энцефалитом. При изучении интерфероногенеза у детей на фоне анаферона детского установлено достоверное увеличение уровня ИФН- γ с $1,6 \pm 0,05$ до $30,6 \pm 0,12$ МЕ/мл. В группе сравнения существенной динамики интерфероногенеза не наблюдалось [39, 40].

Препарат «Полиоксидоний» (Пл) — сополимер N-окиси 1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиэтил)-1,4-этиленпиперазиния бромид с молекулярной массой 80 кДа [41] был разработан с учетом важности механизмов врожденного иммунитета для последующего ответа на инфекционные агенты. Он действует на клетки моноцитарно-макрофагальной системы, нейтрофилы и естественные клетки-киллеры, вызывая повышение их функциональной активности при исходно сниженных показателях [42, 43].

Положительный клинический эффект был выявлен при назначении Пл у детей с патологией лимфоглоточного кольца (интраназально в дозе 0,15 мг/кг в сутки ежедневно в течение 10 дней) [44], при рецидивирующем обструктивном бронхите (в/м в дозе 0,1 мг/кг один раз в сутки с интервалом в 2–3 дня, курс — 5 инъекций) [45] и при атопических процессах [46]. Пл также обладает выраженными детоксицирующим, антиоксидантным и мембраностабилизирующим эффектами [47].

В литературе встречаются единичные сообщения о применении при ЭВМ у детей других препаратов, обладающих противовирусной активностью. Так, применение препарата «Арбидол» в составе комплексной терапии (в возрастной дозировке 4 раза в сутки в течение 7 дней, затем в разовой дозировке — 2 раза в неделю до выписки из стационара), способствует сокращению неврологической симптоматики на 1,22 сут., нормализации лабораторных показателей к 7–10-му дню госпитализации, более быстрой санации ликвора к $12,7 \pm 0,69$ дню госпитализации ($p < 0,05$) по сравнению с больными, получавшими только базовую терапию [48].

Таким образом, противовирусная терапия энтеровирусных инфекций находится на стадии экспериментальных разработок, а данные по иммунотропной терапии, широко применяющейся при СМ у детей, варьируют в отношении эффективности и рекомендуемых схем терапии.

В связи с вышеизложенными данными, сотрудниками кафедры детских инфекционных болезней и клинической иммунологии (зав. кафедрой профессор д.м.н. Сабитов А. У.) совместно с врачами детского нейроинфекционного отделения (зав. отделением Павленко Т. П.) МАУ «ГКБ № 40» и Клинико-диагностического центра (гл. врач профессор д.м.н. Бейкин Я. Б.), проведено сравнение базисного спосо-

* в процессе производства данного препарата используется фармакопейный метод многократного разведения, что приводит к высвобождению особой физико-химической, биологической и фармакологической активности, названной релиз-активностью, форму, содержащую приготовленный таким образом компонент, называют релиз-активной формой [65]

Таблица 1. Оценка эффективности применения иммуномодулирующих препаратов при энтеровирусных менингитах у детей ранговым методом

Показатель	Амиксин + БТ, n = 35	Анаферон детский + БТ, n = 60	Полиоксидоний + БТ, n = 20	Циклоферон + БТ, n = 60	Виферон + БТ, n = 39	Базисная терапия (БТ), n = 60
Клиническая эффективность	2,5	1	4	2,5	5	6
Частота санации ликвора	3	4	2	5	1	6
Динамика показателей врожденного иммунитета от исходного уровня	3	1,5	4,5	6	4,5	1,5
Динамика показателей адаптивного иммунитета от исходного уровня	4	3	2	1	5	6
Достижение нормативных показателей врожденного иммунитета	5	1	5	2,5	2,5	5
Достижение нормативных показателей адаптивного иммунитета	5	1,5	1,5	3	4	6
Сумма рангов	22,5	12	19	20	22	30,5

ба лечения энтеровирусных менингитов с комплексной терапией, включавшей различные иммунотропные препараты, у детей старше трех лет.

Материалы и методы исследования

Эффективность проводимой терапии оценивалась по результатам клинических наблюдений и показателей системного иммунитета. Базисная терапия ЭВМ включала: назначение дегидратации, вазоактивных препаратов, комплекс витаминов группы В. Пациенты были рандомизированы по группам лечения в соответствии с применяемой иммуномодулирующей терапией. В I группу вошли дети ($n = 35$), которым был назначен Ам (таблетки 60 мг) по схеме 2 дня подряд, затем через день; во II группу ($n = 60$) вошли пациенты, получавшие АНд в течение 7 дней ежедневно перорально по 1 таблетке три раза в день. В III группе ($n = 20$) пациентам назначался Пл (лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 3 мг), 2 дня подряд, затем через день, курс — 5 инъекций; в IV группе ($n = 60$) пациенты получали Цф (раствор для инъекций 12,5%, 250 мг внутримышечно) по схеме: 2 дня подряд, затем через день, курс — 5 инъекций. В V группу ($n = 39$) вошли пациенты, получавшие Вф, ректальные суппозитории по 150 000 МЕ у детей до семи лет и старше семи лет — 500 000 МЕ два раза в сутки, 10 дней. В контрольной (шестой) группе ($n = 60$) дети получали соответствующую стандартную терапию.

Результаты и их обсуждение

На фоне базовой терапии в контрольной группе санация ликвора наблюдалась у 57% детей, длительная санация ликвора наблюдалась у 43%, из них у половины плеоцитоз превышал $30 \times 10^6/\text{л}$.

Включение в терапию ЭВМ у детей иммуномодулирующих препаратов позволило добиться санации ликвора у 62–87% пациентов, медиана плеоцитоза составила $13 \times 10^6/\text{л}$ по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$ (рис. 1).

Эффективность всех изученных иммуномодулирующих препаратов сравнивалась с помощью ранговой оценки динамики клинических, ликворологических и иммунологических параметров. Использовался рейтинговый алгоритм и определялись ранги показателей. Наибольшие изменения в позитивную сторону измерялись 1 рангом, затем 2 и т. д. Максимальный эффект воздействия характеризуется минимальной суммой рангов. Итоги соответствующих расчетов представлены в таблице 1.

Максимальный положительный клинический эффект у детей при менингеальной форме ЭВИ наблюдался у АНд, затем в порядке убывания: Ам = Цф > Пл > Вф > базисная терапия. По силе воздействия на врожденное звено иммунитета препараты распределились следующим образом: Анд > Вф > Ам > Цф > базисная терапия > Пл. Более высокие ранги у Пл и Цф в данном случае обеспечивались преимущественно за счет низкой динамики показателей фагоцитарного звена. Влияние изученных схем лечения на адаптивное звено иммунитета более выраженное: Пл > Цф > > Анд > Вф = Ам > базовая терапия.

Выводы

1. Обосновано преимущество комплексного лечения энтеровирусных менингитов с использованием иммуномодуляторов перед применением базисной терапии.

2. Максимальный суммарный эффект выражен у анаферона детского, затем в порядке убывания — у полиоксидония > циклоферона > виферона > амиксина > базисной терапии.

3. Применение иммуномодуляторов в составе комплексной терапии энтеровирусных менингитов рационально и оправдано, что позволяет рекомендовать их к практическому применению.

Литература:

1. FDA признало непригодным плеконарил для лечения простудных заболеваний [Электронный ресурс]. Режим доступа:

- http://www.antibiotic.ru/index.php?article=398 (дата обращения 15.02.2012).
2. Rotbart H.A., Webster A.D. Treatment of potentially life-threatening enterovirus infections with pleconaril // *Clin. Infect. Dis.* — 2001; 32(2) : 228–235.
3. Structure-Based Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Irreversible Human Rhinovirus 3C Protease Inhibitors. 2. Peptide Structure-Activity Studies / P.S. Dragovich et al. // *J. Med. Chem.* — 1998; 41(15) : 2819–2834.
4. Conservation of Amino Acids in Human Rhinovirus 3C Protease Correlates with Broad-Spectrum Antiviral Activity of Rupintrivir, a Novel Human Rhinovirus 3C Protease Inhibitor / S.L. Binford et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2005; 49(2) : 619–626.
5. Selective inhibitors of picornavirus replication / De Palma A.M., Vliegen I., De Clercq E., Neyts J. // *Med Res Rev.* — 2008; 28(6) : 823–884.
6. Mutations in the 2C Region of Poliovirus Responsible for Altered Sensitivity to Benzimidazole Derivatives / H. Shimizu et al. // *J. Virol.* — 2000; 74(9) : 4146–4154.
7. Topical Enviroxime Against Rhinovirus Infection / Levandowski R.A., Pachucki C.T., Rubenis M., Jackson G.G. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1982; 22(6) : 1004–1007.
8. De Palma A.M. Potential Use of Antiviral Agents in Polio Eradication // *Emerging Infectious Diseases.* — 2008; 14(4) : 545–551.
9. Novel antiviral agent DTriP-22 targets RNA-dependent RNA polymerase of enterovirus 71 / T.-C. Chen et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2009; 53(7) : 2740–2747.
10. Schönhofer-Merl S., Wessely R. RNA interference to treat enteroviral disease: current status and clinical perspectives // *Curr. Mol. Med.* — 2010; 10(6) : 550–564.
11. Кожарская Г.В. Клинико-иммунологические критерии диагностики и лечения Коксаки В и ЕСНО-вирусных менингитов у детей: Автореф. дис. ... к. м. н. — Екатеринбург, 1998.
12. The therapeutic efficacy of reaferon in meningoencephalitis / A.F. Frolov et al. // *Lik. Sprava.* — 1993; (5–6) : 95–98.
13. Laferon in the treatment of meningoencephalitis / A.A. Rudenko et al. // *Lik. Sprava.* — 1995; (3–4) : 109–112.
14. Highly active interferon in the combined treatment of patients with meningoencephalitis / E.K. Trinus et al. // *Vrach Delo.* — 1990; (1) : 112–114.
15. Interferons, interferon inducers, and interferon-ribavirin in treatment of flavivirus-induced encephalitis in mice / P. Leyssen et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2003; 47(2) : 777–782.
16. De Clercq E. Interferon: ten stories in one. A short review of some of the highlights in the history of an almost quinquagenarian // *Acta Microbiol Immunol Hung.* — 2005; 52(3–4) : 273–289.
17. Encephalitis during interferon beta-1a treatment in a child with optic neuritis / Soysal A., Dogan P., Yuksel B., Dayan C., Arpacı B. // *Neurology.* — 2010; 74(5) : 435–436.
18. Gutterman J.U. Cytokine therapeutics: lessons from interferon alpha // *Proceedings of the National Academy of Sciences.* — 1994; 91(4) : 1198–1205.
19. Воронцова А.Л. Использование интерферона в комплексной терапии онко- и других заболеваний. Лаферон: Сб. методические основы применения реаферона-человеческого интерферона альфа-2р-белка. — Кольцово, 1993.
20. Малиновская В.В. Виферон — новый противовирусный и иммуномодулирующий препарат // *Лечащий врач.* — 1998; 1 : 34–37.
21. Опыт применения цитокинов в лечении серозных менингитов у детей / Куприна Н.П., Земсков А.М., Кокорева С.П., Панина О.А. // *Детские инфекции.* — 2005; 4(1) : 57–61.
22. Ершов Ф.И. Состояние системы интерферона в норме и при патологии. — М: Медицина, 1996.
23. Ершов Ф.И. Лекарственные средства для лечения вирусных инфекций. В: Рациональная антимикробная химиотерапия. — М: Медицина, 2003. — С. 195–201.
24. Ершов Ф.И., Коваленко А.Л., Романцов М.Г., Голубев С.Ю. Циклоферон. Клиническая фармакология и терапия: Руководство для врачей. — М.; СПб., 1998.
25. Панина О.А. Клинико-иммунологическое значение интерферонотерапии в лечении серозных менингитов у детей: Автореф. дис. ... к.м.н. — Москва, 2005.
26. Протасеня И.И. Оценка эффективности циклоферона в комплексной терапии энтеровирусного менингита у детей // *Дальневосточный журнал инфекционной патологии* — 2008; 12 : 28–29.
27. Клинические особенности и опыт применения интерферона альфа2в в терапии энтеровирусного менингита у детей. Современные факторы формирования, методы оценки и прогнозирования общественного здоровья на территории Дальневосточного региона: материалы научно-практической конференции с международным участием / И.И. Протасеня и др. — Хабаровск. — 2008. — С. 439–442.
28. Хохлова З.А., Гилева Р.А., Четет Ю.С. Серозный менингит у детей, влияние виферона на клинические проявления заболевания // *Журнал инфектологии.* — 2010; 2(3) : 173–174.
29. Сумрий С.К. Экспериментальная фармакокинетика амиксина: Автореф. дис. ... к.б.н. — Одесса, 2005. — 25 с.
30. Ешмолов С.Н., Ситников И.Г., Мельникова И.М. Этиотропная терапия серозных энтеровирусных менингитов у детей // *Современные технологии в медицине.* — 2011; 4 : 169–172.
31. Marteushev A.V., Sherstoboev E.Yu., Pashinskiy V.G., Sergeeva S.A., Epstein O.I. Anti-cytokine antibodies in ultralow doses (ULD) regulate cytokine expression: experimental and clinical aspects // *Journal of Interferon and Cytokine Research.* — 2002; 22(Suppl.1) : 122.
32. Анаферон — эффективное средство для лечения и профилактики широкого спектра инфекционных заболеваний / С.А. Тарасов и др. // *Вестник международной академии наук (русская секция).* — 2010; 1 : 23–27.
33. Тарасов С.А. Экспериментальная фармакология анаферона детского: спектр противовирусной активности и механизмы действия: Автореф. дис. ... к.м.н. — Томск, 2012. — 22 с.
34. Перспективы исследования клинической эффективности анаферона детского при вирусных инфекциях / А.В. Мартюшев-Поклад и др. // *Поликлиника.* — 2005; 2 : 58–59.
35. Новое в профилактике и терапии гриппа и ОРВИ у детей / Л.В. Осидак и др. // *Леч. врач.* — 2003; 2 : 75–76.
36. Перевощикова Н.К., Басманова Е.Д., Казанская Т.В. Анаферон детский в программе реабилитации детей, часто болеющих ОРВИ на фоне патологии лимфоглоточного кольца // *Педиатрия.* — 2006; 6 : 65–69.
37. Патогенетическое обоснование иммунокорригирующей терапии при инфекционном мононуклеозе у детей / В.В. Фомин и др. // *Детские инфекции.* — 2006; 3 : 23–26.
38. Чуйкова К.И., Журавлева Л.А. Эффективность лечения инфекционного мононуклеоза Анафероном детским // *Детские инфекции.* — 2006; 3 : 66–69.
39. Новый подход к профилактике клещевого энцефалита у детей / Н.В. Скрипченко и др. // *Инфекционные болезни.* — 2005; 3(4) : 61–64.
40. Современные возможности экстренной неспецифической профилактики клещевого энцефалита у детей / Н.В. Скрипченко и др. // *Педиатрическая фармакология.* — 2007; 4(1) : 23–26.
41. Производное поли-1,4-этиленпиперазина, обладающее иммуномодулирующей, противовирусной и антибактериальной активностью / А.В. Некрасов и др. — Российская Федерация патент № 2073031. — 1997 февраль 10.

42. Пинегин Б.В., Некрасов А.В., Хаитов Р.М. Иммуномодулятор полиоксидоний: механизмы действия и аспекты клинического применения // Цитокины и воспаление. — 2004; 3 : 41—47.
43. Полиоксидоний: механизм действия и клиническое применение / Р.В. Петров и др. // Медицинская иммунология. — 2000; 2(3) : 271—278.
44. Мангушев А.Р. Эффективность и безопасность препарата полиоксидоний в комплексном лечении детей с хроническим аденоидитом // Российская ринология. — 2007; 3 : 27—32.
45. Ширшев С.В., Лопатина В.А. Изменения некоторых показателей иммунного статуса и уровня кортизола при рецидивирующем обструктивном бронхите у детей. Иммунокоррекция полиоксидонием // Медицинская иммунология. — 2003; 5(5—6) : 555—562.
46. Применение полиоксидония в комплексной терапии атопического дерматита у детей / Л.Ф. Казначеева и др. — Режим доступа: <http://www.polyoxidonium.ru/articles/ped/04.htm> (дата обращения 12.02.2012).
47. Пинегин Б.В. Некрасов А.В. Полиоксидоний: новые данные о клиническом применении // Аллергология и иммунология. — 2006; 3 : 434.
48. Михайлова Е.В., Еремеева И.Г., Штейнберг А.В. Клинико-экономическое обоснование использования противовирусных препаратов в комплексной терапии нейротропных инфекций у детей // Профилактическая и клиническая медицина. — 2008; 1 : 122—125.

Влияние вредных привычек на репродуктивное здоровье и качество жизни у девочек-подростков с болезнями органов дыхания

И. А. ПАРЕНКОВА¹, Ю. А. АЛЕКСЕЕВА¹, В. Ф. КОКОЛИНА²

Тверская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения России¹,
Российский национальный исследовательский университет им. Н. И. Пирогова
Министерства здравоохранения России², Москва

У девочек-подростков, страдающих болезнями органов дыхания, нарушено становление репродуктивной системы, в структуре репродуктивных нарушений лидирует дисменорея. У девочек с болезнями органов дыхания снижено качество жизни, связанное со здоровьем, за исключением социального функционирования.

Ключевые слова: девочки-подростки, болезни органов дыхания, репродуктивное здоровье, качество жизни

Impact of Harmful Habits on Reproductive Health and Quality of Life of Adolescent Girls with Respiratory Diseases

I. A. Parenkova¹, Yu. A. Alekseyeva¹, V. F. Kokolina²

Tver State Medical Academy, Tver¹
The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow²

Adolescent girls suffering from respiratory diseases have disorders in the formation of their reproductive systems. Dysmenorrhea is the most frequent element in the structure of reproductive abnormalities. Girls with respiratory diseases have a lower quality of life related to health, except for social functioning.

Key words: adolescent girls, respiratory diseases, reproductive health, quality of life

Контактная информация: Паренкова Ирина Анатольевна — к.м.н., асс. каф. акушерства и гинекологии с курсом акушерства и гинекологии ТГМА; 170100, г. Тверь, ул. Советская, д. 4; (4822) 32-17-79; iparenkova@gmail.com

УДК 616.921.5:618

По данным официальной медицинской статистики, в Российской Федерации ведущим классом впервые выявленных заболеваний у детей за период с 2002 по 2008 г. г. были болезни органов дыхания (БОД) [1]. Установлено, что курение является фактором риска БОД [2], а также нарушений становления репродуктивной системы девушек [3—5]. В целях оптимизации репродуктивного здоровья девочек-подростков рекомендовано психологическое сопровождение и осмотры гинеколога в установленные сроки [6]. Вопросы становления репродуктивной системы у девочек-подростков с болезнями органов дыхания изучены недостаточно.

Материалы и методы исследования

Частота и структура нарушений становления репродуктивной системы, факторов риска ухудшения ре-

продуктивного здоровья (ФР) и качество жизни (КЖ) изучены у 239 девочек-подростков, учащихся тверских школ и вузов, в возрасте от 14 до 18 лет с БОД, из них группу наблюдения составили 178 девочек со сниженной резистентностью (НР), куда включены девочки, часто болеющие инфекциями органов дыхания (ЧБОД) (4 и более раз в год) и/или перенесшие о. бронхит и пневмонию; группу сравнения составили 61 девочка с хроническими заболеваниями ЛОР-органов (хронический тонзиллит, хронический аденоидит, хронический риносинусит), из них 16 подростков с контролируемой бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести. Контрольную группу составили 177 девочек с высокой резистентностью (ВР), частота острых респираторно-вирусных инфекций (ОРВИ) у которых не чаще 1 раза в год. Всем девочкам проведен гинекологический