

© Коллектив авторов, 2007

Л.И. Агапитов, Ю.М. Белозеров, Ю.А. Мизерницкий

ИНГИБИТОРЫ АПФ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава, Москва

Грозным осложнением хронических бронхолегочных заболеваний у детей является развитие легочной гипертензии (ЛГ) и формирование легочного сердца [1, 2].

Прогрессирование ЛГ запускает механизм ремоделирования сосудов малого круга кровообращения с последующим развитием дисфункции правого желудочка (ПЖ) сердца. Даже незначительное повышение давления в системе легочной артерии способствует увеличению легочного сосудистого сопротивления, которое может вызвать дисфункцию ПЖ и снижение его сократимости, что в конечном итоге приводит к правожелудочковой недостаточности.

Установлено, что диастолическая дисфункция ПЖ является важным патогенетическим звеном в формировании легочного сердца [3]. Однако подходы к лечению диастолической дисфункции ПЖ у детей с ЛГ не определены, в том числе отсутствуют данные о влиянии терапии на релаксационную функцию ПЖ в условиях физических нагрузок.

Ранее нами уже демонстрировалась роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе ЛГ у детей, установлена ее зависимость от уровня среднего давления в легочной артерии и общего легочного сопротивления [4]. Однако вопросы коррекции дисфункции эндотелия при ЛГ у детей остаются открытыми.

До недавнего времени тактика терапии легочного сердца у детей заключалась в лечении основного пульмонологического заболевания и назначении метаболической терапии [5]. В последние годы в педиатрии и детской кардиологии для коррекции метаболических процессов стали широко использовать L-карнитин и Коэнзим Q₁₀ [6, 7].

L-карнитин – природное вещество, родственное витаминам группы В. Участвует в процессах обмена веществ в качестве переносчика жирных кислот через клеточные мембраны из цитоплазмы в митохондрии, где эти кислоты подвергаются процессу β-окисления с образованием большого количества метаболической энергии (в форме АТФ). Препарат нормализует белковый и жировой обмен.

Коэнзим Q₁₀ – структурно-функциональный компонент митохондрий, участвующий в синтезе АТФ, кофермент для митохондриальных комплексов. Коэнзим Q₁₀ выполняет и важную задачу антиоксидантной защиты.

Важная патогенетическая роль в формировании ЛГ и изменениях легочного кровообращения при хроническом легочном сердце придается ренин-ангиотензин-альдостероновой системе и эндотелию сосудов [8, 9].

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) оказывает существенное влияние на активность, по крайней мере, трех локальных вазоактивных систем – ангиотензин II, брадикинин и оксид азота.

Ангиотензин II активирует эндотелиальные ангиотензиновые рецепторы, которые в свою очередь стимулируют образование мощного вазоконстриктора эндотелина 1. Помимо контроля за продукцией ангиотензина II АПФ отвечает за деградацию брадикинина. Брадикинин не только является прямым сосудорасширяющим полипептидом, но и способствует эндотелий-зависимой вазодилатации. Кроме того, показано, что ингибиторы АПФ увеличивают релаксацию желудочков и способствуют снижению нагрузки на них [10].

Таким образом, применение ингибиторов АПФ в лечении ЛГ у детей является патогенетически обоснованным.

Цель работы состояла в изучении влияния ингибиторов АПФ на легочную гемодинамику и эндотелий-зависимую вазодилатацию, а также на диастолическую функцию ПЖ в покое и в условиях физических нагрузок у детей с хронической бронхолегочной патологией и вторичной ЛГ.

Обследовано 160 детей в возрасте 6–17 лет с хронической бронхолегочной патологией и вторичной ЛГ. В группу обследованных входили пациенты с экзогенным аллергическим альвеолитом (28 детей), тяжелой бронхиальной астмой в межприступном периоде (87 детей), пороками развития легких – кистозная гипоплазия, гипоплазия долей легких (8 детей), бронхоэктатической болезнью (26 детей), хроническим бронхитом (11 де-

тей). Диагноз хронического бронхита устанавливали согласно классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний, принятой на симпозиуме педиатров-пульмонологов в Москве в 1995 г., в случае, когда все другие его причины были исключены. При формировании однородной группы обследованных больных мы в первую очередь исходили из одинаковых (составимых) показателей легочной гемодинамики, отражающих формирование ЛГ. Далее случайным образом эти пациенты были разделены на 3 группы, получающие разную терапию. Дальнейшую оценку легочного и внутрисердечного кровообращения осуществляли в динамике лечения независимо от вида бронхолегочной патологии.

Помимо активного лечения основного заболевания у 63 детей (1-я группа) проводилась кардиотрофическая терапия (L-карнитин, Коэнзим Q₁₀ в возрастных дозировках), у 45 детей (2-я группа) применялся ингибитор АПФ (эналаприл в дозе 0,05 мг/кг 1–2 раза в сутки), а у 52 пациентов (3-я группа) – комбинация кардиотрофических препаратов и ингибитора АПФ. Половозрастные характеристики и показатели легочной гемодинамики в сравниваемых группах были сопоставимы. Больные получали эналаприл после оформления информированного согласия родителей. Обследование детей проводили до назначения терапии и после 3–4-недельного курса лечения.

С помощью доплерэхокардиографии определяли среднее давление в легочной артерии (РАМР) и общее легочное сопротивление (ОЛС).

Исследовали диастолическую функцию ПЖ. Всем детям проводили доплерэхокардиографию с определением максимальной скорости кровотока в фазу раннего диастолического наполнения (Е), максимальной скорости кровотока в фазу позднего диастолического наполнения, систолы предсердий (А), отношения максимальных скоростей (Е/А) в покое и при изометрической нагрузке.

Пробу с изометрической нагрузкой проводили в положении пациента лежа, без задержки дыхания путем сжатия доминирующей рукой (правой – у правшей, левой – у левшей) ручного динамометра в течение 1 мин с усилием, равным 50% от максимального произвольного усилия, которое оценивали за 30–60 мин до выполнения пробы.

Изучали сосудодвигательную функцию эндотелия на основе измерения реакции плечевой артерии на реактивную гиперемии.

Допплерэхокардиографическое исследование и сканирование сосудов производили с помощью ультразвукового аппарата «Toshiba SSA-550A».

С целью контроля системного артериального давления (АД) у 60 детей, получавших эналаприл, осуществляли суточное мониторирование АД.

Математическая обработка материала проведена с помощью программы SPSS-10 методом многомерного математического анализа с вычислением математичес-

кого ожидания средней (М), ошибки средней (m), достоверности средних величин по t-критерию Стьюдента. Корреляционный анализ количественных показателей проведен методом парных корреляций с определением коэффициента корреляции (r).

В результате проводимого лечения ни в одной из групп не возникла необходимость отмены препаратов или снижения дозы из-за их непереносимости или развившихся побочных эффектов. У 60 детей, получавших эналаприл, было проведено суточное мониторирование АД до и во время терапии. У нормотензивных пациентов на фоне лечения не было выявлено достоверного снижения средних значений систолического и диастолического АД и повышения индексов времени гипотензии за сутки, дневное и ночное время. Также не изменились показатели, характеризующие циркадный профиль и вариабельность АД. До лечения у 19 детей с ЛГ по данным суточного мониторирования АД было выявлено повышение среднесуточных значений систолического и диастолического АД и нарушение вариабельности АД. Назначение эналаприла привело к нормализации системного АД у 89% пациентов. Снижение стандартного отклонения АД и нормализация суточного индекса выявлены у 74% детей.

В динамике лечения отмечено снижение РАМР у пациентов в 1-й группы с $24,2 \pm 1,1$ мм рт. ст. до $21,7 \pm 1,4$ мм рт. ст., а общего легочного сопротивления (ОЛС) с $426,3 \pm 28,4$ дин · с · см⁻⁵ до $367,2 \pm 25,6$ дин · с · см⁻⁵. Во 2-й группе зафиксировано уменьшение РАМР с $27,5 \pm 1,4$ мм рт. ст. до $19,2 \pm 1,6$ мм рт. ст. ($p < 0,01$), а ОЛС – с $471,5 \pm 30,9$ дин · с · см⁻⁵ до $329,2 \pm 26,8$ дин · с · см⁻⁵. РАМР в 3-й группе изменилось с $26,3 \pm 1,5$ мм рт. ст. до $18,1 \pm 1,6$ мм рт. ст. ($p < 0,01$), ОЛС – с $469,7 \pm 31,4$ дин · с · см⁻⁵ до $305,4 \pm 23,1$ дин · с · см⁻⁵ ($p < 0,05$).

На фоне лечения относительное увеличение диаметра плечевой артерии при реактивной гиперемии изменилось в 1-й группе с $10,1 \pm 0,18\%$ до $10,6 \pm 0,22\%$; во 2-й группе – с $10,3 \pm 0,21\%$ до $11,1 \pm 0,22\%$ ($p < 0,05$); в 3-й группе – с $10,1 \pm 0,20\%$ до $10,9 \pm 0,23\%$ ($p < 0,05$).

У обследуемых детей изучали диастолическую функцию ПЖ в покое и при изометрической физической нагрузке до и на фоне проводимой терапии.

Установлена прямая зависимость между средним давлением в легочной артерии и максимальной скоростью кровотока в фазу позднего диастолического наполнения в покое ($r = 0,53$). Выявлена отрицательная корреляция уровня среднего давления в легочной артерии с максимальной скоростью кровотока в фазу раннего диастолического наполнения ($r = -0,49$). Коэффициент корреляции отношения максимальной скорости кровотока в фазу раннего диастолического наполнения к максимальной скорости кровотока в фазу позднего диастолического наполнения в покое и РАМР составил – 0,58.

В результате лечения отмечено повышение максимальной скорости кровотока в фазу раннего диастолического наполнения в 1-й группе с $0,51 \pm 0,06$ м/с до $0,57 \pm 0,05$ м/с, во 2-й группе – с $0,49 \pm 0,05$ м/с до $0,59 \pm 0,04$ м/с, в 3-й группе – с $0,54 \pm 0,04$ м/с до $0,60 \pm 0,06$ м/с.

Максимальная скорость кровотока в фазу позднего диастолического наполнения уменьшилась в 1-й группе с $0,45 \pm 0,04$ м/с до $0,41 \pm 0,05$ м/с, во 2-й группе – с $0,46 \pm 0,04$ м/с до $0,34 \pm 0,04$ м/с ($p < 0,05$), в 3-й группе – с $0,48 \pm 0,04$ м/с до $0,39 \pm 0,05$ м/с. Отношение максимальных скоростей (Е/А) изменилось в 1-й группе с $1,14 \pm 0,08$ до $1,31 \pm 0,09$, во 2-й группе – с $1,09 \pm 0,07$ до $1,68 \pm 0,09$ ($p < 0,01$), в 3-й группе – с $1,15 \pm 0,07$ до $1,51 \pm 0,08$ ($p < 0,01$).

Доплерографические показатели транстрикуспидального кровотока при изометрической нагрузке у детей с хронической бронхолегочной патологией и вторичной ЛГ в динамике лечения представлены в таблице.

Отмечено достоверное изменение отношений максимальных скоростей (Е/А) при изометрической нагрузке во 2-й и 3-й группе ($p < 0,01$).

Вместе с тем после лечения на фоне изометрической нагрузки выявлен достоверно больший прирост максимальной скорости кровотока в фазу позднего диастолического наполнения, чем до лечения. В 1-й группе этот показатель вырос с 2% до 19% ($p < 0,01$), во 2-й группе – с 4% до 20% ($p < 0,01$) и в 3-й группе – с 2% до 10% ($p < 0,01$).

В последние годы достигнут существенный прогресс как в понимании патогенетических механизмов развития ЛГ, так и в разработке новых подходов к ее лекарственной терапии. Получены доказательства того, что в процесс формирования ЛГ вовлечены различные нарушения в диастолической функции ПЖ, а также в функционировании ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и эндотелия легочных сосудов, которые приводят к вазоконстрикции и пролиферации сосудистой стенки.

Выявляемая взаимосвязь выраженности ЛГ с эндотелий-зависимой вазодилатацией и плазмен-

ными концентрациями эндотелина 1 и фактора Виллебранда может свидетельствовать о ключевой роли эндотелиальной дисфункции в становлении заболевания у детей [4], а использование препаратов, устраняющих данную дисфункцию, может улучшать клиническое течение ЛГ [11].

В настоящее время считается доказанным, что диастолическая дисфункция возникает раньше систолической, диастола более чувствительна к ишемии и ее расстройство может раньше и точнее всех других признаков (в том числе и гипертрофии стенок) свидетельствовать о вовлечении миокарда в патологический процесс [12]. При физической нагрузке потребность миокарда в кислороде существенно возрастает, что приводит к усугублению диастолической дисфункции. В последнее время большое распространение получают диагностические пробы с изометрической нагрузкой, которые, не вызывая выраженной тахикардии и тахипноэ, позволяют выявить изменения диастолической функции миокарда во время физической нагрузки и оценить эффективность проводимой терапии [13, 14].

Таким образом, помимо показателей легочной гемодинамики оценка динамики эндотелий-зависимой вазодилатации и диастолической дисфункции в покое и при изометрической нагрузке в качестве критерия эффективности препаратов и их органопротективных свойств у больных ЛГ оправдана и информативна.

В нашей работе мы изучали клиническую эффективность L-карнитина, Коэнзима Q₁₀ и эналаприла.

Назначение L-карнитина и Коэнзима Q₁₀ было обусловлено наличием у обследованных детей альвеолярной гипоксии и гипоксемии, которая оказывает прямое воздействие на миокард, приводя к миокардиодистрофии и связанным с ней нарушениям сократительной и релаксационной функции сердца. В группе детей, получавших кардиотрофические препараты, установлено недостоверное снижение среднего давления в легочной артерии и общего легочного сопротивления, незначительное

Таблица

Доплерографические показатели транстрикуспидального кровотока при изометрической нагрузке у детей с хронической бронхолегочной патологией и вторичной легочной гипертензией в динамике лечения

Показатели транстрикуспидального кровотока	До лечения			После лечения		
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Е (м/с)	$0,45 \pm 0,05$	$0,44 \pm 0,04$	$0,49 \pm 0,04$	$0,50 \pm 0,04$	$0,52 \pm 0,05$	$0,58 \pm 0,05$
А (м/с)	$0,46 \pm 0,05$	$0,48 \pm 0,04$	$0,49 \pm 0,05$	$0,49 \pm 0,05$	$0,41 \pm 0,05$	$0,43 \pm 0,05$
Е/А	$0,99 \pm 0,07$	$0,93 \pm 0,07^*$	$1,01 \pm 0,07^*$	$1,02 \pm 0,07$	$1,26 \pm 0,08^*$	$1,35 \pm 0,07^*$

* Достоверность различия показателей до и после терапии ($p < 0,01$).

повышение относительной дилатации плечевой артерии при реактивной гиперемии. Также выявлено недостоверное улучшение диастолической функции ПЖ. Однако, несмотря на отсутствие достоверного влияния метаболической терапии на легочную и внутрисердечную гемодинамику, выяснилось, что назначение L-карнитина и Коэнзима Q_{10} в комбинации с ингибиторами АПФ приводило к достоверному снижению общего легочного сопротивления ($p < 0,05$), чего не было зафиксировано при изолированном назначении эналаприла. В результате приема L-карнитина и Коэнзима Q_{10} установлен достоверно больший прирост максимальной скорости кровотока в фазу позднего диастолического наполнения на фоне изометрической нагрузки, чем таковой до лечения ($p < 0,01$). Учитывая проявления гипоксемии у обследуемых детей и полученные результаты при назначении L-карнитина и Коэнзима Q_{10} , мы считаем, что уже на стадии транзиторной ЛГ целесообразно включать в комплексную терапию метаболические препараты.

Исследованиями последних лет убедительно доказано, что ингибиторы АПФ значительно улучшают выживаемость и прогноз жизни у больных с застойной сердечной недостаточностью [15, 16]. Однако только в последнее время они стали находить применение в лечении больных ЛГ.

В настоящее время получены данные, свидетельствующие о возможности использования эналаприла в терапии больных с бронхолегочной патологией и ЛГ [17, 18].

Установлено, что в правых отделах сердца преобладает классический путь образования ангиотензина II с участием АПФ. Вместе с тем действие ингибиторов АПФ не ограничивается блокадой превращения мало- или неактивного ангиотензина I в активное прессорное вещество ангиотензин II. Другим их эффектом, также непосредственно связанным с инактивацией АПФ, является предупреждение деградации брадикинина, вызывающего релаксацию гладких мышц сосудов и способствующего высвобождению зависимого от эндотелия релаксирующего фактора оксида азота. Кроме того, под влиянием ингибиторов АПФ снижается синтез других сосудосуживающих веществ (норадреналина, эндотелина 1). Ингибиторы АПФ приводят к снижению артериолярного и венозного тонуса, уменьшению венозного возврата крови к сердцу, снижению давления в легочной артерии, увеличению сердечного выброса. Они улучшают функцию эндотелия, потенцируют эндотелий-зависимую вазодилатацию, оказывают антитромбоцитарный эффект, потенцируют эндогенный фибринолиз [10].

Назначение ингибиторов АПФ у пациентов с вторичной ЛГ может быть обусловлено и тем, что у таких больных нередко развивается вторичная симптоматическая пульмогенная системная артериальная гипертензия, связанная с состоянием бронхиальной системы [19, 20].

В нашей работе установлена высокая безопасность и переносимость эналаприла у детей с ЛГ и хронической бронхолегочной патологией. Удобный режим дозирования эналаприла и уменьшение кратности приема препарата в течение суток по сравнению с предыдущим поколением ингибиторов АПФ обуславливали хорошую комплаентность терапии.

Большое значение имеют результаты, подтверждающие способность ингибиторов АПФ снижать давление в легочной артерии, что может сделать их препаратами выбора в лечении ЛГ в детском возрасте.

Представленные данные о динамике эндотелий-зависимой вазодилатации свидетельствуют о достоверном повышении относительной дилатации плечевой артерии на фоне реактивной гиперемии у пациентов, принимавших эналаприл. Поэтому эналаприл целесообразно использовать в коррекции эндотелиальной дисфункции при ЛГ у детей с бронхолегочной патологией.

В данном исследовании установлено отсутствие негативного гипотензивного влияния эналаприла на системное АД у нормотензивных пациентов и его высокая эффективность у большинства детей с повышенным АД. Таким образом, показана возможность использования эналаприла при пульмогенных системных артериальных гипертензиях у детей.

У детей, получавших эналаприл, выявлено достоверное повышение отношения максимальной скорости кровотока в фазу раннего диастолического наполнения (E) к максимальной скорости кровотока в фазу позднего диастолического наполнения (A) как в покое, так и при изометрической нагрузке по сравнению с пациентами, принимавшими только метаболические препараты ($p < 0,01$). В 2-й группе детей, принимавших только эналаприл, по сравнению с пациентами из 1-й и 3-й групп установлено достоверное снижение максимальной скорости кровотока в фазу систолы предсердий в покое ($p < 0,05$).

При анализе динамики транстрикуспидального кровотока на фоне изометрической нагрузки у детей, получавших эналаприл, установлен достоверно больший прирост максимальной скорости кровотока в фазу позднего диастолического наполнения, чем таковой до лечения ($p < 0,01$). Видится важным факт повышения контрактильной способности правого предсердия – одного из гемодинамически значимых факторов компенсации на стадии формирования диастолической дисфункции.

Влияние ингибиторов АПФ на диастолическую функцию ПЖ заслуживает особого внимания, так как нарушение релаксационных свойств ПЖ наблюдается на ранних стадиях развития ЛГ. Способность ингибиторов АПФ нивелировать диастолическую дисфункцию может обуславливать их назначение уже на этапах становления ЛГ у детей с бронхолегочной патологией.

Таким образом, назначение ингибиторов АПФ больным с бронхолегочной патологией и ЛГ оправдано, так как они не только снижают давление в легочной артерии, но и улучшают функцию эндотелия, нормализуют повышенное системное АД, а также корректируют диастолическую дисфункцию ПЖ у данной категории пациентов как в покое, так и при нагрузке.

Выводы

1. При назначении ингибитора АПФ эналаприла детям с ЛГ и хронической бронхолегочной патологией установлено снижение среднего давления в легочной артерии и общего легочного сопро-

тивления. Наибольшая эффективность отмечена в комбинации с кардиотрофическими препаратами.

2. Показано благоприятное влияние эналаприла на эндотелий-зависимую вазодилатацию и релаксационную функцию ПЖ в покое и при изометрической нагрузке у детей с хронической бронхолегочной патологией и ЛГ.

3. Эналаприл не вызывает системной гипотензии у нормотензивных пациентов и приводит к снижению АД у детей с артериальной гипертензией.

4. Эналаприл целесообразно включать в комплексное лечение детей с хронической бронхолегочной патологией и ЛГ уже на ранних этапах становления заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белозеров Ю.М. Легочная гипертензия. Детская кардиология. М., 2004: 350–395.
2. Schranz D. Pulmonale Hypertension in Kinder- und Jugendalter. Monatsschr. Kinder-heilkd. 2003; 151: 424–441.
3. Marangoni S., Scalvini S., Schena M. Right ventricular diastolic function in chronic obstructive lung disease. Eur. Resp. J. 1992; 5(4): 438–443.
4. Агапитов Л.И., Белозеров Ю.М. Эндотелин и фактор Виллебранда у детей с легочной гипертензией. Детская кардиология. М., 2006: 151–152.
5. Палеев Н. Ю., Царькова Л. Н., Черейская Н. К. Принципы и методы лечения легочной гипертензии при хронических неспецифических заболеваниях легких. Кардиология. 1987;11: 50–55.
6. Леонтьева И.В. Роль L-карнитина в метаболизме миокарда и возможности его применения для лечения заболеваний сердца. М., 2002.
7. Кравцова Л.А., Верченко Е.Г., Калинин Л.А. и др. Применение кудесана (коэнзима Q₁₀) в клинической практике. М.: Медпрактика-М., 2004.
8. Lipworth B.J., Dagg K.D. Vasoconstrictor effects of angiotensin II on the pulmonary vascular bed. Chest. 1994; 105: 1360–1364.
9. Vascakoglu F., Atasever A., Ozhan H. Plasma and bronchoalveolar lavage fluid levels of endothelin 1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. Respiration. 2003; 70: 594–599.
10. Чазов Е.И., Беленков Ю.Н. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. М.: Литтерра, 2004.
11. Luscher T, Barton M. Endothelins and Endothelin receptor antagonists. Therapeutic consideration for a novel class of cardiovascular drugs. Circulation. 2000; 102: 2434–2440.
12. Levy D., Anderson K., Savage D. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham. Ann. Intern. Med. 1988; 108: 7–13.
13. Шиллер Н., Осунов М.А. Клиническая эхокардиография. М.: Мир, 1993.
14. Савельева В.В., Николенко Т.А. Влияние мексикора на диастолическую функцию левого желудочка больных хронической сердечной недостаточностью на фоне изометрической нагрузки. Нижегородский мед. журнал. 2006;5: 143–137.
15. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Мареев В.Ю. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Consilium medicum. 2001; 2: 61–65.
16. Казанбиев Н.К. Современные подходы к диагностике и лечению хронического легочного сердца. Кардиология. 1995; 5: 40–43.
17. Макарьянц Н.Н., Шмелев Е.И., Эргшов А.Э. Легочная гипертензия и возможности ее коррекции у больных тяжелой формой бронхиальной астмы. Пульмонология. 1997; 3: 57–60.
18. Задионченко В.С., Погонченкова И.В. Место ингибиторов АПФ в лечении хронического легочного сердца. Кардиология-2000. М., 2000: 23–27.
19. Задионченко В.С., Волкова Н.В., Свиридов А.А. Системная и вторичная легочная артериальная гипертензия. Рос. кардиологический журнал. 1997; 6: 28–37.
20. Дворецкий Л.И. Артериальная гипертензия у больных ХОБЛ. РМЖ. 2003; 11(28): 21–28.

© Коллектив авторов, 2007

Т.Г. Маланичева¹, Н.И. Глушко²

ЭФФЕКТИВНОСТЬ БИОПАРОКСА ПРИ КРУГЛОГОДИЧНОМ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНИТЕ С КОЛОНИЗАЦИЕЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ НОСА ГРИБАМИ РОДА *CANDIDA* И *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* У ДЕТЕЙ

¹Казанский государственный медицинский университет,

²Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии, г. Казань, РФ

Аллергический ринит (АР) у детей занимает одно из ведущих мест в структуре аллергических

заболеваний, а его частота непрерывно увеличивается и составляет более 15% [1–3]. У 45–60% па-