

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА «ЦИКЛОФЕРОН» В ТАБЛЕТКАХ У ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

ПРАВАДА Н.С., БУДРИЦКИЙ А.М., СЕРЕГИНА В.А.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра фтизиопульмонологии

Резюме. В статье проанализирована клиническая эффективность и побочные эффекты применения лекарственного средства «Циклоферон» в таблетках у пациентов с распространенными формами туберкулеза легких с бактериовыделением. В результате проведенных исследований выявлено, что назначение циклоферона позволяет добиться в более ранние сроки исчезновения симптомов интоксикации, легочных симптомов и аускультативных проявлений. Также отмечается положительная динамика показателей периферической крови (количества лейкоцитов, лимфоцитов, сегментоядерных лейкоцитов, СОЭ). На фоне применения циклоферона выявлено уменьшение инфильтративных изменений в легких и закрытие полостей распада в более ранние сроки. Побочные реакции при применении циклоферона в таблетках у пациентов с туберкулезом легких встречались крайне редко (0,3% случаев). Полученные данные дают основание применять «Циклоферон» в таблетках в комплексной терапии пациентов с туберкулезом легких.

Ключевые слова: циклоферон, туберкулез легких, лечение, эффективность.

Abstract. In this article we have analyzed clinical efficacy and adverse effects of Cycloferon medicinal preparation tablets taken by patients with severe disseminated forms of pulmonary tuberculosis with bacterial discharge. As a result of the conducted studies we have revealed that Cycloferon administration allows to achieve the disappearance of intoxication signs, pulmonary symptoms and auscultation manifestations within a shorter time. The positive dynamics of peripheral blood indices (white blood cells count, lymphocytes count, the quantity of segmented leucocytes and ESR) was also observed. In patients taking Cycloferon we revealed the decrease of pulmonary infiltrative changes and the closure of destruction cavities in a shorter space of time. The adverse reactions on Cycloferon tablets use occurred extremely rarely (0,3% of cases). The data received give us the grounds for Cycloferon tablets use in complex therapy of patients with pulmonary tuberculosis.

Keywords: Cycloferon, tuberculosis, antituberculous drugs, efficacy.

Опыт лечения пациентов с распространенными формами туберкулеза легких показывает, что применение только этиотропной терапии не всегда

приводит к желаемому результату [1]. Иммунный дисбаланс выявляется у 98% пациентов с туберкулезом легких, от чего во многом зависит течение и исход туберкулеза. Туберкулез относят к цитокин-зависимым иммунодефицитам [3]. Дисбаланс между Th1 и Th2 иммунным ответом приводит к развитию иммунной патологии [2,

Адрес для корреспонденции: 210020, г. Витебск, пер. Прибережный, д.7. Моб.тел.: +375 (33) 645-59-58, e-mail: provada@mail.by – Правада Наталья Сергеевна.

3, 4]. Низкая продукция интерферона гамма и альфа, усиленная продукция активированных форм кислорода фагоцитирующими клетками и преобладание $CD8^+$ по сравнению к $CD4^+$ способствуют более тяжелому течению заболевания. Индукторы интерферона способствуют синтезу ряда цитокинов и биорегуляции цитокиновой сети [5]. Применение индукторов интерферона в комплексном лечении туберкулеза повышает эффективность терапии [6, 7]. Циклоферон является низкомолекулярным индуктором интерферона с выраженной интерферогенной активностью, сохраняющейся в течение 3-х суток, что и определяет широкий спектр его биологической активности. Он обладает низкой токсичностью, не расщепляется в печени, кумулируется в организме [8, 9, 10]. Циклоферон начинает индуцировать интерферон гамма через 4-8 часов после введения, максимально повышает его через 8 часов, постепенно снижая к 24 часам и полностью действие его исчезает через 48 часов. Повышение уровня цитокинов в ответ на патоген и экспрессия нормального количества рецепторов к ним на клетках необходимы для полноценного функционирования цитокиновой системы. После связывания рецепторов с цитокином интернализуются комплексы цитокин-рецептор внутри клетки. Новые рецепторы на поверхности клеток появляются постепенно в течение 24-36 часов. В этот период клетки анергичны к новым дозам цитокина. Поэтому эффективно применять прерывистые дозы препаратов интерферона и их индукторов (три раза в неделю) [5]. Таким образом, учитывая механизм действия циклоферона на биорегуляцию цитокиновой сети, представляется важным использование и применение данного лекарственного средства в комплексной терапии пациентов с туберкулезом органов дыхания.

Цель исследования – оценка клинической эффективности и нежелательных побочных реакций при применении лекарственного средства «Циклоферон» в таблетках у пациентов с туберкулезом органов дыхания.

Методы

В исследованиях нежелательных побочных реакций при применении препарата «Циклоферон» в таблетках у пациентов с туберкулезом лёгких приняло участие 300 человек. Исследования проводились на базе УЗ «Витебский областной клинический противотуберкулезный диспансер», ГУ «Республиканская туберкулезная больница» «Сосновка» и УЗ «Богусhevская областная туберкулезная больница». В исследовании клинической эффективности «Циклоферон» в таблетках принимало участие 56 пациентов с диагнозом инфильтративного и диссеминированного туберкулеза легких с бактериовыделением. Диагноз ставился на основании совокупности клинико-лабораторных данных в соответствии с классификацией МКБ-10.

Исследование рандомизированное, пострегистрационное, контрольно-сравнительное. В контрольной группе наблюдалось 28 пациентов, которые получали лечение согласно соответствующему режиму химиотерапии противотуберкулёзными лекарственными средствами (ПТЛС) без циклоферона. Из них с диагнозом инфильтративный туберкулез легких с «бактериовыделением» – 27 человек, «диссеминированный туберкулез легких с бактериовыделением» – 1 человек. При рентгенологическом исследовании достоверное наличие каверн выявлено у 19 (67%) человек. Наличие лекарственной устойчивости (ЛУ) в виде моно- и полирезистентности выявлено у 23 человек (82%). Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) у 2 человек (7%). Широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) у 1 человека (3,5%). В основной группе наблюдалось 28 пациентов, которые получали ПТЛС согласно соответствующему режиму химиотерапии в сочетании с циклофероном. Из них с диагнозом инфильтративного туберкулеза легких с бактериовыделением – 24 человека, диссеминированного туберкулеза легких с бактериовыделением – 4 человека.

Наличие фазы распада при рентгенологическом исследовании выявлено у 22 (79%) человек. Лекарственная устойчивость в виде моно и полирезистентности выявлена у 15 человек (54%), МЛУ – 5 человек (18%), ШЛУ – 1 человек (3,5%). Среди пациентов контрольной группы – 18 мужчин и 10 женщин; основной группы – 23 мужчины и 5 женщин. Возраст пациентов контрольной группы составил от 22 до 70 лет (средний возраст 46 лет, мода 51 год). Возраст пациентов основной группы составил от 18 до 66 лет (средний возраст 41 год, мода 54 года). Обе группы пациентов статистически значимо не отличались по полу и возрасту (t -критерий Стьюдента $p > 0,05$).

Критериями включения пациентов в исследование явились: наличие впервые выявленных распространенных форм туберкулеза легких с бактериовыделением у пациентов в возрасте от 18 до 70 лет мужского и женского пола; отсутствие ВИЧ-инфицирования у пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания. Критерии исключения: ВИЧ-инфицирование у пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания; наличие тяжёлых сопутствующих заболеваний, вследствие которых ожидаемая продолжительность жизни пациента составляет менее 12 месяцев; наличие психических заболеваний, которые могут неблагоприятно повлиять на оценку исследования. Критерии выбытия из исследования: отказ от дальнейшего участия пациента в исследовании (отказ в письменной форме); нарушение пациентом времени прохождения контрольных точек обследования; индивидуальная непереносимость компонентов препарата; иные причины, зависящие и независящие от пациента (должны быть указаны в карте пациента).

В комплексной терапии пациентов с туберкулезом легких использовался «Циклоферон» в таблетках, который назначался по схеме: 4 таблетки (600 мг) – 3 раза в неделю в течение 3-х месяцев. Препарат «Циклоферон» 150 мг в таблетках

зарегистрирован на территории Республики Беларусь (регистрационный номер – № 4999/01/08) и разрешен к применению в клинической практике. Производство и хранение исследуемого лекарственного средства, а также обращение с ним осуществлялось в соответствии с правилами надлежащей производственной практики (GMP). Пациенты обследовались по единой программе. Оценка клинической эффективности результатов лечения проводилась на основании определения клинических, лабораторных методов (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови), бактериологических (бактериоскопия мокроты с окраской по Циль-Нильсену, бактериологическое исследование методом посева мокроты на твёрдую питательную среду Финна II), рентгенологических (рентгенография органов грудной клетки, послойная томография органов грудной клетки, компьютерная томография органов грудной клетки). Статистическая обработка материала проводилась с использованием программы «Статистика 6.1». Основным критерием эффективности комплексной терапии с применением циклоферона в таблетках явились сроки сокращения длительности основных симптомов заболевания, уменьшение рентгенологических проявлений в лёгких, закрытие полостей распада, нормализация лабораторных показателей, а также сроки абациллирования мокроты, при этом учитывались вероятные побочные реакции на лекарственные средства.

Результаты и обсуждение

Инттоксикационный синдром при поступлении выявлен в основной группе у 18 (67%) человек, в контрольной группе – у 12 (43%) человек (по критерию Манна-Уитни $p > 0,05$). К концу третьего месяца лечения симптомы интоксикации исчезли в основной группе у 89% обследуемых, в контрольной группе – у 91%. В основной группе продолжительность симптомов интоксикации составила от 3 до 30 дней

(в среднем 14,6 дня, мода 5). В контрольной группе длительность симптомов интоксикации составила от 1 до 90 дней (в среднем 33,7 дня, мода 30). По критерию Манна-Уитни статистических различий в исчезновении интоксикационного синдрома не выявлено ($p>0,05$), однако симптомы интоксикации в основной группе исчезли на 56,6% раньше, чем в контрольной ($p=0,0024$). Относительная частота (ОЧ) симптома интоксикации через 20 дней от начала лечения в сравниваемых группах составила 0,399 (Доверительный интервал (ДИ) 0,217 – 0,734). Разность относительных частот (РОЧ) равна 0,609 (ДИ 0,266 – 0,783). Число больных, нуждающихся в лечении (ЧБНЛ), – 2 (ДИ 5 - 1) [11]. Жалобы на кашель при поступлении предъявляли в основной группе – 24 (86%) человека, в контрольной группе – 17 (61%) человек (по критерию Манна-Уитни $p>0,05$). К концу третьего месяца лечения кашель прекратился в основной группе у 23 (96%) человек, в контрольной группе – у 15 (88%) человек. В основной группе длительность кашля составила от 4 до 36 дней (в среднем 16 дней, мода 15). В контрольной группе – от 7 до 60 дней (в среднем 29,6 дня, мода 30). По критерию Манна-Уитни статистических различий в исчезновении кашля не выявлено ($p>0,05$), однако продолжительность кашля статистически значимо меньше (на 46,0%) в основной группе ($p=0,0057$). ОЧ симптома кашля через 20 дней после лечения составила 0,301 (ДИ 0,1317 - 0,6880). РОЧ 0,699 (ДИ 0,312 - 0,868). ЧБНЛ 2 (5 - 1). Одышка выявлена среди пациентов основной группы у 9 (32%) человек, контрольной группы – у 10 (36%) человек. Одышка исчезла у 7 (78%) пациентов основной группы в течение 4 – 70 дней (в среднем спустя 31,16 дня), у 6 (60%) пациентов контрольной группы в течение 8 - 60 дней (в среднем спустя 28,6 дня). Достоверных отличий по исчезновению и длительности одышки в группах с циклофероном и без циклоферона не выявлено ($p=0,84$). ОЧ исчезновения одышки через 30 дней составила 0,8 (ДИ 0,3524 – 1,8162). РОЧ составила 0,2

(ДИ -0,8162 – 0,6476). ЧБНЛ 8 (ДИ -3 – 2). Сухие и (или) влажные хрипы, преимущественно рассеянные, выслушивались у пациентов основной группы у 18 (62%) человек, контрольной группы – у 16 (59%) человек. После трёх месяцев лечения ПТЛС аускультативная картина в лёгких нормализовалась в основной группе у 17 (94%), в контрольной группе у 12 (76%) человек. Длительность аускультативных изменений в лёгких в основной группе составила 23,4 дня (минимум 4 дня, максимум 60 дней), в контрольной группе в среднем 41,6 дня (минимум 7 дней, максимум 180 дней). На фоне ПТЛС с применением циклоферона в таблетках локальные проявления воспалительной реакции в лёгких в виде сухих и влажных хрипов исчезли на более ранних сроках лечения по сравнению с контрольной группой, где использовали только ПТЛС. При анализе рентгенологических изменений в лёгких положительная динамика в виде рассасывания и уменьшения инфильтрации выявлена в основной группе у 26 (93%) пациентов, в контрольной группе у 24 (86%) пациентов. В среднем положительная рентгенологическая динамика у пациентов основной группы выявлена спустя 2,75 месяца, в контрольной группе – 3,73 месяца ($p=0,015$). Закрытие полостей распада наблюдалось в основной группе у 19 (83%) пациентов, в контрольной группе – у 10 (53%) пациентов ($p=0,04$). Время закрытия полостей распада у пациентов основной группы составило в среднем 3,21 месяца, в контрольной группе – 3,8 месяца. ОЧ закрытия каверны через 3 месяца от начала лечения составила 0,5952 (ДИ 0,3556 – 0,9962). РОЧ 0,4048 (ДИ 0,038 – 0,6444). ЧБНЛ 3 (469-2). Абациллирование пациентов методом бактериоскопии в среднем в основной группе произошло через 1,78 месяца, в контрольной группе – через 1,87 месяца; методом посева на твердую питательную среду Финна II в основной группе – 1,78 месяца, в контрольной группе – 1,88 месяца. Сравнительный анализ показателей периферической крови проведен в обеих группах. Результаты представлены в таблице 1, 2.

Таблица 1

Динамика показателей периферической крови у пациентов контрольной группы

Показатели периферической крови	Среднее	Минимум	Максимум	Стандартное отклонение
Количество лейкоцитов до лечения	8,5x10 ⁹	4,0 x10 ⁹	14,7 x10 ⁹	2,8
Количество лейкоцитов через 1 месяц лечения	7,9 x10 ⁹	4,0 x10 ⁹	13,4 x10 ⁹	2,2
Количество лейкоцитов через 2 месяца лечения	7,6 x10 ⁹	4,0 x10 ⁹	13,9 x10 ⁹	2,9
Количество лейкоцитов через 3 месяца лечения	7,1 x10 ⁹	4,0 x10 ⁹	14,2 x10 ⁹	2,9
Палочкоядерные лейкоциты до лечения	6,5%	1,0%	18,0%	4,3
Палочкоядерные лейкоциты через 1 месяц лечения	5,0%	1,0%	15,0%	3,3
Палочкоядерные лейкоциты через 2 месяца лечения	6,0%	1,0%	26,0%	5,2
Палочкоядерные лейкоциты через 3 месяца лечения	4,4%	1,0%	10,0%	2,5
Сегментоядерные лейкоциты до лечения	59,1%	38,0%	77,0%	8,9
Сегментоядерные лейкоциты через 1 месяц лечения	56,5%	39,0%	76,0%	7,9
Сегментоядерные лейкоциты через 2 месяца лечения	54,2%	29,0%	73,0%	10,7
Сегментоядерные лейкоциты через 3 месяца лечения	56,1%	39,0%	79,0%	10,0
Лимфоциты до лечения	24,5%	8,0%	37,0%	7,3
Лимфоциты через 1 месяц лечения	28,6%	13,0%	43,0%	7,6
Лимфоциты через 2 месяца лечения	29,9%	9,0%	51,0%	11,1
Лимфоциты через 3 месяца лечения	29,8%	6,0%	46,0%	9,4
Моноциты до лечения	7,6%	2,0%	15,0%	3,1
Моноциты через 1 месяц лечения	9,3%	2,0%	68,0%	11,9
Моноциты через 2 месяца лечения	6,6%	2,0%	14,0%	3,0
Моноциты через 3 месяца лечения	8,4%	3,0%	27,0%	4,6
Соэ до лечения	20,0 мм/ч	1,0 мм/ч	57,0 мм/ч	15,4
Соэ через 1 месяц лечения	22,8 мм/ч	3,0 мм/ч	63,0 мм/ч	16,5
Соэ через 2 месяца лечения	19,9 мм/ч	4,0 мм/ч	60,0 мм/ч	14,5
Соэ через 3 месяца лечения	16,4 мм/ч	2,0 мм/ч	58,0 мм/ч	16,5

Таблица 2

Динамика показателей периферической крови у пациентов основной группы

Показатели периферической крови	Среднее	Минимум	Максимум	Стандартное отклонение
Количество лейкоцитов до лечения	8,6 x10 ⁹	4,0 x10 ⁹	15,1 x10 ⁹	2,6
Количество лейкоцитов через 1 месяц лечения	8,2 x10 ⁹	4,5 x10 ⁹	18,3 x10 ⁹	3,5
Количество лейкоцитов через 2 месяца лечения	7,0 x10 ⁹	4,0 x10 ⁹	10,0 x10 ⁹	1,8
Количество лейкоцитов через 3 месяца лечения	7,4 x10 ⁹	5,3 x10 ⁹	16,9 x10 ⁹	2,5
Палочкоядерные лейкоциты до лечения	5,3%	1,0%	14,0%	3,4
Палочкоядерные лейкоциты через 1 месяц лечения	4,3%	1,0%	12,0%	2,6
Палочкоядерные лейкоциты через 2 месяца лечения	4,2%	0,0%	18,0%	3,5
Палочкоядерные лейкоциты через 3 месяца лечения	4,1%	1,0%	16,0%	3,2
Сегментоядерные лейкоциты до лечения	62,6%	44,0%	79,0%	9,8
Сегментоядерные лейкоциты через 1 месяц лечения	54,8%	31,0%	75,0%	10,8
Сегментоядерные лейкоциты через 2 месяца лечения	56,1%	27,0%	78,0%	9,3
Сегментоядерные лейкоциты через 3 месяца лечения	53,3%	12,0%	72,0%	12,7
Лимфоциты до лечения	26,1%	10,0%	74,0%	14,0
Лимфоциты через 1 месяц лечения	30,4%	14,0%	49,0%	9,4
Лимфоциты через 2 месяца лечения	29,0%	11,0%	45,0%	8,0
Лимфоциты через 3 месяца лечения	30,8%	12,0%	47,0%	8,8
Моноциты до лечения	6,6%	1,0%	12,0%	2,9
Моноциты через 1 месяц лечения	5,9%	1,0%	15,0%	2,9
Моноциты через 2 месяца лечения	6,7%	2,0%	10,0%	2,7
Моноциты через 3 месяца лечения	5,9%	1,0%	13,0%	3,1
Соэ до лечения	28,0 мм/ч	2,0 мм/ч	56,0 мм/ч	20,8
Соэ через 1 месяц лечения	22,3 мм/ч	1,0 мм/ч	58,0 мм/ч	14,8
Соэ через 2 месяца лечения	21,3 мм/ч	2,0 мм/ч	67,0 мм/ч	18,3
Соэ через 3 месяца лечения	16,6 мм/ч	2,0 мм/ч	37,0 мм/ч	11,9

Анализ результатов динамики периферической крови проводился с использованием критерия Вилкоксона. При анализе периферической крови выявлено достоверно значимое различие в динамике количества лейкоцитов в сторону их уменьшения у пациентов основной группы через 2 месяца после лечения ($p=0,013$). В контрольной группе достоверно значимых отличий в динамике количества лейкоцитов не выявлено ($p>0,05$). Уровень лимфоцитов достоверно увеличился через 1 месяц лечения в основной и контрольной группах ($p<0,05$).

По динамике количества сегментоядерных лейкоцитов в процессе лечения в основной группе достоверные отличия в сторону снижения выявлены через 1 месяц после лечения ($p=0,004$). В контрольной группе достоверных отличий в динамике количества сегментоядерных лейкоцитов нет ($p>0,05$). В основной группе СОЭ достоверно снижается после 2-х месяцев лечения ($p=0,026$) и продолжает снижаться к концу 3-его месяца лечения ($p=0,0038$). В контрольной группе достоверных отличий в динамике СОЭ нет ($p>0,05$). Мониторинг нежелательных побочных действий лекарственного препарата «Циклоферон» в таблетках проводился на основании клинико-лабораторных критериев безопасности, включая взаимодействие с другими препаратами. Нежелательная реакция на прием циклоферона в таблетках выявлена у 1 пациента (0,3%) на второй день в виде кожного зуда. Состояние нормализовалось после отмены циклоферона без лекарственных средств и назначения антигистаминных препаратов на второй день.

Заключение

1. Симптомы интоксикации у пациентов, получающих циклоферон в таблетках исчезли на 56,6% быстрее, чем у пациентов, получающих только ПТЛС ($p=0,0024$). Длительность кашля у пациентов основной группы статистически значимо меньше (на 46,0%) ($p=0,0057$). Достоверных отличий по исчезновению одышки

в группах с циклофероном и без циклоферона не выявлено ($p=0,84$). У пациентов основной группы локальные проявления воспалительной реакции в лёгких в виде сухих и влажных хрипов исчезали на более ранних сроках лечения по сравнению с контрольной группой.

2. Положительная рентгенологическая динамика в виде уменьшения инфильтрации в легких, а также закрытия полостей распада наблюдалась в более ранние сроки у пациентов, получающих циклоферон в таблетках, чем у пациентов, получающих только ПТЛС.

3. Абациллирование пациентов, получающих циклоферон в таблетках, происходило несколько раньше, чем у пациентов, получающих только ПТЛС.

4. При анализе периферической крови выявлено достоверно значимое различие в сторону положительной динамики количества лейкоцитов, лимфоцитов, сегментоядерных лейкоцитов, СОЭ на фоне терапии ПТЛС с циклофероном.

5. Побочные реакции при применении циклоферона в таблетках у пациентов с туберкулёзом лёгких встречались крайне редко (0,3% случаев).

6. Лекарственное средство «Циклоферон» в таблетках может быть использовано в комплексной терапии пациентов с туберкулезом легких.

Литература

1. Ивлева, С.Р. Использование препарата циклоферон в терапии остро прогрессирующих форм туберкулез легких / С.Р. Ивлева // Вестн. СПбМА им. И.И. Мечникова. – 2006. – № 1. – С. 213-215.
2. Железникова, Г.Ф. Варианты иммунопатогенеза острых инфекций у детей / Г.Ф. Железникова, В.В. Иванова, Н.Е. Монахова. – СПб., 2007. – С. 45–80.
3. Ершов, Ф.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) / Ф.И. Ершов, О.И. Киселев. – М., 2005. – С. 211–219.
4. Иммуномодуляторы с противовирусной активностью: учеб. пособие / под ред. М.Г. Романцова. – М., 2005. – 74 с.
5. Туберкулез. Особенности клинического течения и возможности фармакотерапии на со-

- временном этапе: руководство для врачей первичного звена здравоохранения и студентов медицинских вузов / под ред. А.К. Иванова, М.Т. Романцова. – 2-е изд., испр., доп. – СПб., 2010. – 184 с.
6. Гельберг, И.С. Применение циклоферона в комплексном лечении больных туберкулезом легких / И.С. Гельберг, С.Б. Вольф, С.Н. Демидик. // Вестн. СПбМА им. И.И. Мечникова. – 2009. – № 1. – С. 176-183.
 7. Григорян, С.С. Индукторы интерферона: итоги и перспективы // Интерферону – 50 лет: материалы конф., Москва, 19–20 нояб. 2007 г. – С. 66–72.
 8. Романцов, М.Г. Часто болеющие дети. Современная фармакотерапия / М.Г. Романцов, Ф.И. Ершов. – М., 2009. – 349 с.
 9. Романцов, М.Г. Противовирусные и иммуностропные препараты в детской практике / М. Г. Романцов, Л.Г. Горячева, А.Л. Коваленко. – СПб., 2012. – 120 с.
 10. Романцов, М.Г. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия / М.Г. Романцов, Ф.И. Ершов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 192 с.
 11. Electronic resource: www.pedro.org.au/wp.../Ccalculator.xls.

Поступила 11.02.2013 г.

Принята в печать 04.03.2013 г.

Сведения об авторах:

Правада Н.С. – ассистент кафедры фтизиопульмонологии УО «ВГМУ»,

Будрицкий А.М. – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии УО «ВГМУ»,

Серегина В.А. – старший преподаватель кафедры фтизиопульмонологии УО «ВГМУ».

