

© Самсыгина Г.А., 2007

Г.А. Самсыгина

ПОВТОРНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФУЗАФУНГИНА (БИОПАРОКСА) В ЛЕЧЕНИИ ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

Кафедра детских болезней №1 ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет Росздрава», Москва

Термин «часто болеющие дети» (ЧБД) появился в отечественной медицинской литературе в первой половине 80-х годов прошлого века [1]. Следует отметить, что этого термина нет в Международной классификации болезней X пересмотра, так как это не диагноз в медицинском понимании этого слова. ЧБД – это термин, обозначающий группу детей, выделяемую при диспансерном наблюдении, характеризующуюся более высоким, чем их сверстники, уровнем заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ). Тем не менее отечественная система организации медицинской помощи детям, одним из достижений которой была реальная профилактическая направленность, сочла целесообразным особо выделить эту категорию детей, так как было отмечено, что среди ЧБД значительно чаще выявляются хронические заболевания носоглотки и легких, тяжелее протекают бронхиальная астма, аллергический ринит, выше частота гломерулонефрита и ряда других заболеваний. Было отмечено, что ЧБД в подростковом возрасте склонны к хроническим заболеваниям желудочно-кишечного тракта, сосудистым дистониям, у них легче развиваются невротические реакции, они быстрее утомляются, хуже учатся. Именно эти характеристики и побудили отечественных педиатров выделить склонных к повышенной заболеваемости ОРИ детей в особую группу наблюдения.

Выделение этой группы берет свое начало на 2-м году жизни ребенка. Характерной особенностью функций иммунной системы детей 2–6 лет является высокая пролиферативная активность лимфоцитов, при этом фракция недифференцированных, «наивных» лимфоцитов у детей больше, чем у взрослых. Характерен и более высокий уровень клеточной цитотоксичности. Кроме того, именно в этом возрасте происходит переориентация иммунного ответа на инфекционные антигены. Эти и некоторые другие возрастные особенности иммунной системы организма ребенка являются факторами, обуславливающими более высокую чувствительность организма к инфекциям и менее дифференцированный (по сравнению с взрослыми) ответ иммунной системы на воздействие инфекции. Но эту ситуацию можно рассматривать как онтогенетически целесообразную и оправданную только в

том случае, когда частота ОРЗ не переваливает за порог толерантности иммунной системы ребенка к инфекции. При ОРЗ, повторяющихся более 6–8 раз в год, адекватного восстановления функциональных характеристик иммунной системы не происходит [2].

Важной стороной вопроса об особенностях иммунной системы у детей является состояние лимфоэпителиальной ткани глоточного кольца (ЛЭТГК), осуществляющего местную противинфекционную защиту респираторного тракта. Известно, что в период раннего детства формируются небные миндалины, причем у большинства детей миндалины появляются в конце первого года жизни. На первом году идет интенсивное формирование глоточной миндалины (аденоидов), которая локализуется в так называемой «стратегической зоне» верхних дыхательных путей, там, где регистрируется наиболее интенсивное антигенное воздействие [3]. ЛЭТГК обладает выраженной лимфопоэтической функцией, участвует в генерации (производстве) и «обучении» В-клонов лимфоцитов для «своего региона» – слизистой оболочки дыхательных путей, где они и осуществляют местную продукцию IgA и IgM. При нарушении целостности эпителия под воздействием инфекции, особенно повторной, антигенная нагрузка на ЛЭТГК неизмеримо возрастает. Это может сопровождаться перенапряжением, истощением или расстройством защитных механизмов. Постепенная редукция глоточной миндалины завершается обычно к 18 годам. Возрастная эволюция ЛЭТГК находится под генетическим контролем и зависит от морфотипа данного индивидуума. Но наряду с генетически детерминированной склонностью к гиперплазии и замедленной редукции ЛЭТГК на процессы ее эволюции немалое влияние оказывает воздействие внешних фенотипических факторов. Таких факторов множество. Это – экологическое неблагополучие окружающей среды, проживание в сырых, плохо вентилируемых помещениях, большая скученность в помещениях, посещение детских коллективов и др. [4, 5]. При достаточно интенсивном воздействии фенотипических факторов создаются предпосылки для неадекватной стимуляции иммунной системы, преодоления порога ее толерантности, формирования иммунной дис-

функции. Исследования показали, что у ЧБД даже в период клинического благополучия и при отсутствии признаков ОРЗ выявляются отчетливые изменения в межклеточном взаимодействии в иммунной системе [2]. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что иммунная система ЧБД хотя и не имеет грубых первичных и приобретенных дефектов, но характеризуется крайней напряженностью процессов иммунного реагирования, нарушением межклеточной кооперации и недостаточностью резервных возможностей, что, по-видимому, является результатом длительного и массивного антигенного воздействия на организм ребенка.

Критерии выделения детей в группу ЧБД сформулированы в 1986 г. В.Ю. Альбицким и А.А. Барановым [1]. В практике зарубежных педиатров (Великобритания, США) принято считать, что обычно здоровые дети переносят до 8 ОРЗ в год. Если частота ОРИ составляет 8 и более, то принято говорить о рекуррентных (повторных) респираторных инфекциях [6]. Очевидно, что выделение подобной группы пациентов оправдано в глазах педиатров различных школ и различных стран.

В лечении ОРЗ у ЧБД в последние годы приобрел немаловажное значение антибиотик местного действия – фузафунгин (Биопарокс, фирма-производитель Сервье, Франция). Особенностью действия Биопарокса является то, что препарат ингалируется в виде спрея 4 раза в день в носовые ходы или в носовые ходы и глотку. При этом создается достаточно высокая концентрация Биопарокса в месте введения – от 160 до 240 мкг/л, что вполне достаточно для подавления микробного инфекционного процесса. Антимикробный спектр действия Биопарокса соответствует спектру основных бактериальных возбудителей ОРИ и их осложнений: *Streptococcus spp.* группы А, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, некоторые штаммы *Neisseria spp.*, *Mycoplasma spp.* и грибы рода *Candida*, а также некоторые виды анаэробов. Ограничением для использования Биопарокса являются возраст детей до 2,5 лет и индивидуальная непереносимость препарата.

Но самым интересным является то, что наряду с собственно антибактериальным действием препарат Биопарокс обладает противовоспалительным эффектом. Как известно, пусковым моментом большинства ОРЗ являются сосудистые изменения, связанные с вазодилатацией, увеличением проницаемости сосудов и экссудацией. Это приводит к отеку тканей, высвобождению медиаторов воспаления и изменению секреции, чаще – к значительному повышению секреции слизи (гиперсекреция). Реакция воспаления слизистых оболочек назофарингеальной области сопровождается повышением продукции таких медиаторов воспаления, как кинины (брадикинин и простагланди-

ны), интерлейкины 1 и 8 и гистамин, активируется 1-я фаза воспаления. Биопарокс способен подавлять секрецию молекул межклеточной адгезии 1-го типа (ICAM-1) макрофагами слизистой оболочки, тем самым способствуя уменьшению продукции и высвобождению медиаторов воспаления. Он также подавляет синтез свободных радикалов кислорода и выброс ранних интерлейкинов воспаления, инициирующих сосудистую фазу воспаления и связанных с нею отек и гиперсекрецию [7].

Высокая степень эффективности препарата Биопарокс при лечении ОРЗ у ЧБД, отмеченная нами ранее [8, 9], и высокая комплаентность препарата поставили задачу оценить эффективность, переносимость и комплаентность препарата Биопарокса при повторном его применении у ЧБД.

Исследование явилось частью программы ЧИБИС, которая представляет собой многоцентровое исследование, проводившееся в 38 крупнейших городах 37 регионов Российской Федерации, а также в 4 районных центрах Московской области. Исследование охватило в общей сложности 2609 пациентов. Каждому врачу, участвовавшему в программе, предлагалось провести наблюдение 10 пациентов в возрасте от 3 до 14 лет включительно с ОРЗ, 7 из которых должны были получать Биопарокс, а остальные 3 – стандартную терапию без Биопарокса. В результате из 2609 пациентов, включенных в эту программу, 1907 получали Биопарокс (основная группа), 702 получали стандартную терапию ОРЗ без Биопарокса и составили контрольную группу.

Программа ЧИБИС была осуществлена как открытое сравнительное наблюдение, включающее обязательное 7-дневное лечение Биопароксом в виде монотерапии или в комбинации с симптоматической терапией, разрешенной к использованию. После окончания курса терапии врач оценивал состояние пациента на момент окончания наблюдения, эффективность и переносимость терапии, фиксировал все нежелательные явления. Пациенты (или их родители), получавшие Биопарокс, должны были ответить на вопрос об их желании при необходимости повторить курс лечения Биопароксом в будущем.

В нашем исследовании 1283 детям Биопарокс был назначен впервые (группа B₀), 624 больным – повторно (группа B₁). Группы B₀ и B₁ были рандомизированы по полу, возрасту и частоте предшествующих ОРЗ (табл. 1). Статистически значимое различие касалось только возраста пациентов и объяснялось, на наш взгляд, тем, что с возрастом дети имели больше возможностей для предшествующего применения препарата. Кроме Биопарокса больные ОРЗ могли при необходимости получать жаропонижающую терапию (парацетомол), витаминные препараты, препараты кальция, местные (назальные) деконгестанты (противоотечные препараты), отхаркивающие и системные антибиотики (при необходимости).

Таблица 1

Характеристика групп больных, получающих Биопарокс впервые и повторно

Показатели	Б ₀		Б ₁		р
	абс.	%	абс.	%	
Мальчики	622	48,48	319	51,12	>0,05
Девочки	661	51,52	305	48,88	
Средний возраст, годы	7,2±3,5		7,9±3,5		<0,0005
Число эпизодов ОРЗ в год:					
5 эпизодов	334	26,03	172	27,56	>0,05
6 эпизодов	506	39,44	247	39,58	>0,05
7 эпизодов	223	17,38	104	16,67	>0,05
Более 7	121	9,43	62	9,94	>0,05
Нет данных	99	7,72	39	6,25	>0,05

Ранее мы сообщали об эффекте лечения Биопароксом ОРЗ у ЧБД и отметили, что Биопарокс сокращает сроки выздоровления к 7-му дню лечения ЧБД на 21,9% по сравнению с группой контроля. К 7-му дню лечения выздоровели от ОРЗ 1680 детей основной группы, что составило 88,1%, у 9,9% детей отмечалось улучшение. В контрольной группе выздоровление к 7-му дню лечения было достигнуто лишь в 68,8% случаев, улучшение – в 29,5% случаев. И это несмотря на то, что дети контрольной группы в 3 раза чаще по-

лучали системные антибиотики, в 2 раза чаще получали муколитики и местные назальные вазоконстрикторы [8, 9].

В табл. 2, 3 и 4 представлены основные клинические характеристики ОРЗ у детей, впервые и повторно получающих Биопарокс. По тяжести ОРЗ и длительности заболевания различий между двумя группами выявлено не было. Но по основным диагнозам заболеваний дети различались. В группе впервые леченных Биопароксом детей он достоверно более часто назначался в случаях прос-

Таблица 2

Тяжесть ОРЗ у наблюдаемых больных

Тяжесть ОРЗ	Б ₀		Б ₁		р
	абс.	%	абс.	%	
Легкая	496	38,66	223	35,74	>0,01
Среднетяжелая	770	60,02	385	61,70	>0,05
Нет данных	17	1,33	16	2,56	>0,05

Таблица 3

Нозологические формы ОРЗ у детей, впервые и повторно получающих Биопарокс

Нозологические формы	Б ₀		Б ₁		р
	абс.	%	абс.	%	
Острый ринит	121	9,43	34	5,45	<0,01
Острый ринофарингит	762	59,39	358	57,37	>0,05
Острый фарингит	130	10,13	70	11,22	>0,05
Острый тонзиллофарингит нестрептококковой этиологии	111	8,65	59	9,46	>0,05
Острый ларингит	66	5,14	31	4,97	>0,05
Острый ларинготрахеит	125	9,74	70	11,22	>0,05
Острый трахеобронхит	79	6,16	43	6,89	>0,05
Острый простой бронхит	21	1,64	19	3,04	<0,05

Таблица 4

Длительность заболевания до включения детей в наблюдение

Длительность ОРЗ, дни	Б ₀		Б ₁		р
	абс.	%	абс.	%	
1	643	50,12	306	49,04	>0,01
2	497	38,74	255	40,87	>0,05
3	58	4,52	30	4,81	>0,05
Нет данных	85	6,63	33	5,29	>0,05

того ринита. А у детей, повторно леченных Биопароксом, он достоверно более часто назначался при бронхите (табл. 3). Таким образом, повторные назначения Биопарокса чаще использовались при большей тяжести заболевания. Следует отметить, что динамика выраженности основных симптомов ОРЗ у детей, получающих Биопарокс первично при ОРЗ, и у детей, получающих его повторно, таких как гипертермия, головная боль и затруднение дыхания, была практически равнозначной. Но в ряде случаев результаты терапии даже превышали показатели у детей, впервые леченных Биопароксом. Например, динамика убывания боли в горле, отечности и гиперемии зева, а также купирования аускультативных изменений в легких при повторном применении препарата была даже достоверно более быстрой, чем при первичном применении Биопарокса (рис. 1, 2, 3). Нельзя исключить, что это обусловлено более выраженным противовоспалительным эффектом Биопарокса при повторном его применении, а также более правильным применением самого препарата. Но в целом полученные данные свидетельствовали о том, что повторное использование Биопарокса не сопровождается снижением его клинической эффективности и может служить дополнитель-

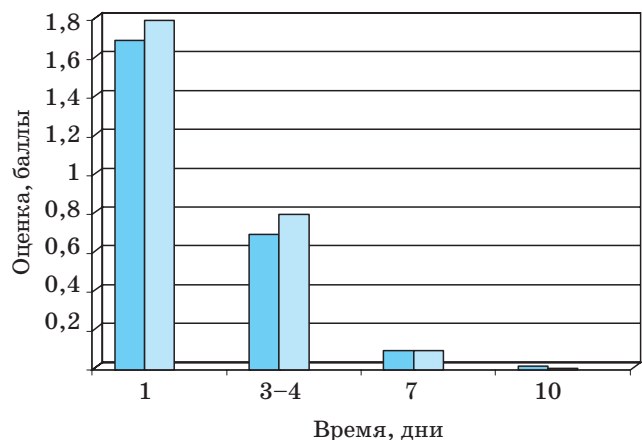


Рис. 1. Динамика боли и першения в горле при первичном и повторном назначении Биопарокса.

Здесь и на рис. 2 и 3: 1-й столбик – первичное назначение Биопарокса, 2-й столбик – повторное назначение Биопарокса.

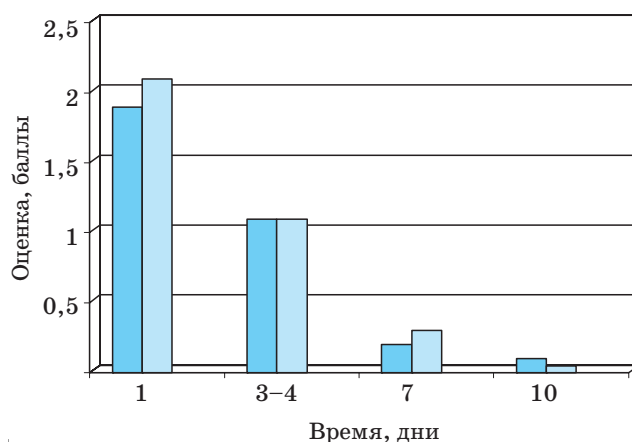


Рис. 2. Динамика гиперемии и отечности зева при первичном и повторном назначении Биопарокса.

ным аргументом в пользу возможности повторного его применения при эпизодах ОРЗ у ЧБД.

Мы оценивали результаты эффективности действия Биопарокса при первичном и повторном его применении (табл. 5). Полученные результаты с высокой степенью достоверности свидетельствуют об отсутствии различий в клинической эффективности препарата при повторном его применении в течение года. Процент отличных и хороших результатов был

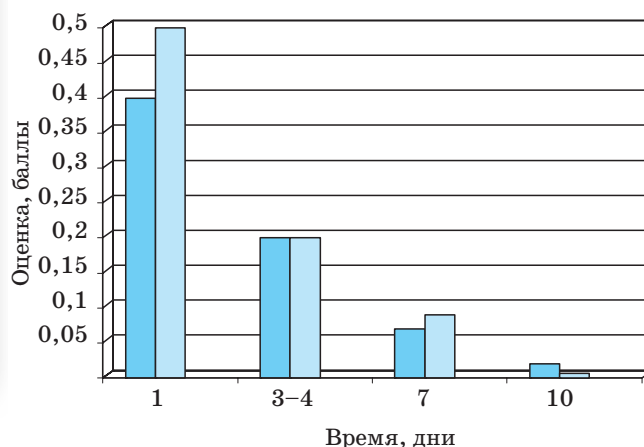


Рис. 3. Динамика аускультативных изменений в легких при первичном и повторном назначении Биопарокса.

Таблица 5

**Оценка эффективности первичного и повторного применения
Биопарокса при ОРЗ у ЧБД**

Оценка эффективности	B ₀		B ₁		p
	абс.	%	абс.	%	
Отличная	712	55,49	334	53,53	>0,01
Хорошая	483	37,65	251	40,22	>0,05
Удовлетворительная	59	4,60	31	4,97	>0,05
Нет эффекта	13	1,01	1	0,16	<0,05
Нет данных	16	1,25	7	1,12	>0,05

Таблица 6

Оценка переносимости Биопарокса при первичном и повторном применении

Оценка переносимости	B ₀		B ₁		p
	абс.	%	абс.	%	
Отличная	806	62,8	399	63,9	>0,01
Хорошая	417	32,5	200	32,1	>0,05
Удовлетворительная	28	2,2	10	1,6	>0,05
Плохая	6	0,5	0	0	<0,001
Нет данных	26	2,0	15	2,4	>0,05

Таблица 7

**Ответы пациентов и/или их родителей о желании повторить курс лечения
Биопароксом при последующих эпизодах ОРЗ**

Ответы	B ₀		B ₁		p
	абс.	%	абс.	%	
Положительный	1163	90,7	586	93,9	<0,001
Отрицательный	120	9,4	38	6,1	<0,05

одинаков как при первичном применении Биопарокса, так и при повторном. Но при повторном использовании Биопарокса отмечен только один случай из 624 больных неэффективного применения препарата, в то время как при первичном применении таких случаев было 13 из 1283 детей, т.е. практически в 6,5 раз чаще ($p < 0,05$). Таким образом, при повторном применении Биопарокса достоверно снижалось число случаев с низкой клинической эффективностью, что, с одной стороны, могло быть обусловлено тем, что соглашались на повторное применение дети или родители детей, у которых уже отмечался положительный эффект применения Биопарокса. С другой стороны, нельзя исключить влияние общего противовоспалительного действия препарата на иммунную систему ребенка, которое несомненно более сильное при повторном его применении.

При повторном применении Биопарокса полностью отсутствовали случаи плохой переносимости (табл. 6). Даже удовлетворительная оценка

переносимости препарата была ниже у детей, повторно получающих Биопарокс, чем у детей получающих его первично. Это также можно считать естественным, так как на повторное применение препарата давали согласие пациенты и/или их родители, уже убедившиеся в его хорошей переносимости и эффективности. Но, с другой стороны, это говорит также о накапливаемомся противовоспалительном эффекте Биопарокса. Еще один вывод, который можно сделать по оценке переносимости Биопарокса при его повторном применении – это отсутствие нарушений со стороны микрофлоры верхних дыхательных путей (дисбактериоза).

Характерно, что при опросе родителей или самих больных хотели бы они, чтобы их ребенок или сам больной лечился при следующем эпизоде ОРЗ Биопароксом, ответили «да» больший процент детей и родителей детей, получавших Биопарокс уже 2 раза по сравнению с первично пролеченными Биопароксом (табл. 7). И хотя различие, как

казалось на первый взгляд, было незначительным (93,9% ответили «да» из тех, которые получили Биопарокс 2 раза, и 90,7% первично пролеченных Биопароксом), оно оказалось статистически высоко значимым ($p < 0,001$). Таким образом, очевидно, что приверженность к использованию препарата даже возрастала при повторном его применении.

Таким образом, в открытом многоцентровом исследовании клинической эффективности препарата Биопарокс в терапии ОРЗ у ЧБД, проведенном по программе ЧИБИС, из 1906 больных, в комплекс терапии которых был включен препарат Биопарокс, 624 получали его повторно в течение года. В наших предшествующих публикациях [8, 9] мы показали, что использование антибиотика местного действия фузафунгина (Биопарокса) позволило достигнуть полного выздоровления в течение 7-дневного периода наблюдения у 88,1% пациентов, еще у 9,9% отмечено улучшение. Изучение эффективности препарата Биопарокс при повторном его применении при лечении ОРЗ у ЧБД показало, что при повторном использовании имеется та же степень эффективности, как и при первом. Динамика основных симптомов ОРЗ в

группе больных, повторно леченных Биопароксом, не уступала результатам у пациентов, впервые применявших препарат. Более того, в ряде случаев результаты терапии даже превышали показатели у детей, впервые леченных Биопароксом. Например, динамика убывания боли в горле, отечности и гиперемии зева, а также купирования аускультативных изменений в легких при повторном применении препарата была достоверно более быстрой, чем при первом применении. Процент отличных и хороших результатов лечения был одинаков как при первом применении Биопарокса, так и при повторном. Более того, при повторном применении достоверно снизилось число случаев с низкой клинической эффективностью, и полностью отсутствовали случаи плохой переносимости препарата.

Представленные выше материалы позволяют рекомендовать препарат Биопарокс в качестве обязательной терапии ОРЗ у ЧБД. Повторное его использование не сопровождается снижением его эффективности, напротив, происходит даже некоторое нарастание его эффективности и переносимости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Камаев И.А., Огнева М.Л. Часто болеющие дети. Н. Новгород: НГМА, 2003.
2. Заплатников А.Л. Клинико-патогенетическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики вирусных и бактериальных заболеваний у детей. Автореф. дисс. докт. мед. наук. М., 2003.
3. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практ. программа. М.: Союз педиатров России, 2002.
4. Bellanti J.A. Recurrent respiratory tract infections in pediatrics patients. *Drugs*. 1997; 54 (Suppl. 1): 501–512.
5. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Чебуркин А.В., Захарова И.Н. Часто и длительно болеющие дети. Современные

возможности иммунореабилитации. Рук-во для врачей. М.: Контимед, 2001.

6. Bartlett J.G. Management of Respiratory Tract Infections. Philadelphia, PA: Saunders, 2001: 142–182.

7. German-Fattal M. Fusafungine, an antimicrobial agent for the local treatment of respiratory tract infection. *Clin. Drug. Invest.* 1996; 6: 308–317.

8. Самсыгина Г.А. Фузафунгин в лечении часто болеющих детей. *Пед. фармакология*. 2006; 3 (4): 112.

9. Самсыгина Г.А. Биопарокс в лечении острых респираторных заболеваний у часто болеющих детей. *Педиатрия*. 2007; 86 (2): 72–76.

© Коллектив авторов, 2007

Н.А. Коровина¹, А.Л. Заплатников¹, Е.И. Бурцева², Е.И. Исаева²,
Г.А. Мингалимова¹, Е.С. Шевченко², Н.В. Беякова²

ТОПИЧЕСКАЯ ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ГРИППА И ОРВИ У ДЕТЕЙ

¹Российская медицинская академия последипломного образования,

²НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН, Москва

ОРВИ являются наиболее распространенными заболеваниями у детей [1, 2]. При этом в последние годы установлена четкая тенденция к повышению респираторной заболеваемости у детей. Так, если в 2004 г. было зарегистрировано 66 471 случаев ОРВИ

и гриппа на 100 тыс детского населения, то в 2005 г. – 71 115, а в 2006 г. – 736 777 [1, 3].

Следует отметить, что среди всех ОРВИ у детей, особенно раннего возраста, наиболее тяжело и с высоким риском развития осложнений протека-