

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-

ет грипп [2, 4, 5]. Надвигающаяся угроза новой пандемии гриппа ставит перед мировым сообществом целый ряд задач, среди которых наиболее значимыми являются разработка и внедрение в практику действенных способов лечения и профилактики гриппозной инфекции [6, 7]. При этом, если специфическая иммунопрофилактика гриппа может проводиться целым рядом живых и инактивированных гриппозных вакцин (цельновирионные, расщепленные, субъединичные), то арсенал эффективных специфических средств для лечения гриппа у детей ограничен. Так, из противогриппозных препаратов, зарегистрированных в России, у детей первых лет жизни разрешены лишь производные римантадина (альгирем – с 1 года, ремантадин – с 7 лет), а остальные лекарственные средства, используемые для лечения гриппа (интерфероны и их индукторы), являются неспецифическими [8].

Тем неожиданное оказалось сообщение М. Schmidtke et al. [9] об обнаруженном *in vitro* противогриппозном действии Називина (оксиметазолина) – высоко эффективного и безопасного деконгестанта, хорошо известного в педиатрической практике [10–14]. Такое заключение авторы сделали на основании результатов исследований, посвященных изучению ингибирующего влияния Називина на бляшкообразование и цитопатический эффект вируса гриппа А (H3N2). Было показано, что Називин существенно подавляет вирусиндуцированное образование бляшек в агаре, покрывающем монослой клеток MDCK, инфицированных вирусом гриппа А (H3N2). При этом 50%-ное угнетение вирусной репродукции было достигнуто при использовании Називина в дозе 89,1 мкг/мл. Одновременно было отмечено, что препарат подавляет также и цитопатический эффект вируса гриппа А (H3N2). При этом 50%-ную ингибицию цитопатического эффекта вируса гриппа А (H3N2) выявляли при содержании Називина в дозе 74,3 мкг/мл [9]. Следует особо отметить, что указанные авторами концентрации, подавляющие репликацию вируса гриппа А (H3N2), были значительно ниже, чем содержание оксиметазолина в официальных препаратах (Називин 0,05%, Називин 0,025% и даже Називин 0,01% – препарат, разрешенный для новорожденных и грудных детей).

Нами после позитивного воспроизведения опыта М. Schmidtke et al. [9], в котором проявляется способность Називина подавлять цитопатическое действие вируса гриппа А (H3N2) (неопубликованные собственные данные, 2006), было проведено исследование, целью которого явилось определение противовирусного эффекта Називина у детей с гриппозной инфекцией.

Пилотное исследование проведено в период подъема заболеваемости гриппом в эпидсезон 2007 г. в строгом соответствии с Хельсинкской

декларацией (WMA, 1964) и «Декларацией о политике в области обеспечения прав пациента в Европе» (WHO/EURO, 1994). В исследование были включены 30 амбулаторных пациентов в возрасте от 1 года до 7 лет, постоянно проживающих в пос. Новый Сергиево-Посадского района Московской области. Критериями включения являлись наличие клинических симптомов гриппозной инфекции, давность заболевания на момент обращения не более 3 дней, отсутствие противовирусной, деконгестивной и антигистаминной терапии до обращения, понимание родителями целей, задач и хода исследования, а также их добровольное информированное согласие.

Методом случайной рандомизации дети были распределены на 2 группы, в одной из которых (основная группа, n=20) назначали комбинацию в виде топического деконгестанта Називин 0,025% и микроаэрозоля изотонической стерильной морской воды Маример (размер микрокапель аэрозоля Маример значительно меньше, чем у обычных спреев и составляет от 2 до 20 мкм). В группе сравнения (n=10) для туалета слизистой оболочки носовых ходов использовали Салин – 0,65% раствор натрия хлорид. Режим дозирования и способ применения исследуемых лекарственных средств соответствовал официальным рекомендациям [8]. В соответствии с протоколом исследования в качестве симптоматической терапии допускалось использование жаропонижающих и противокашлевых средств.

Применение противовирусных и антигистаминных препаратов, других деконгестантов и средств ирригационно-элиминационной терапии рассматривалось как критерий исключения.

Дизайн исследования включал клинко-вирусологический мониторинг («0» визит – при первичном обращении, «1» визит – через 24 ч с момента назначения терапии, «2» визит – через 72 ч после начала лечения и «3» визит – при выздоровлении). Оценку клинического состояния проводили на основании анализа симптомов

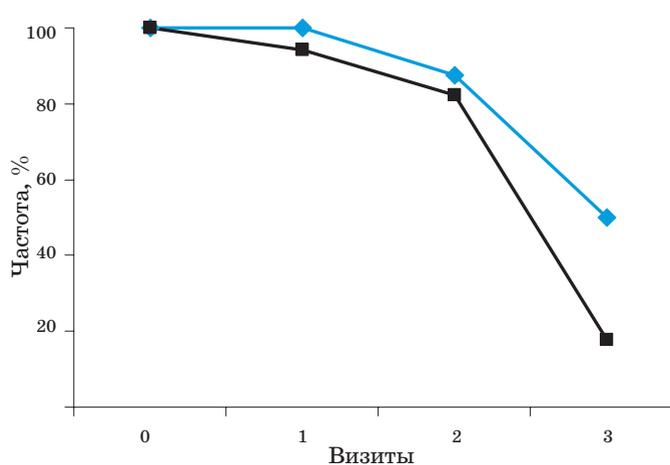


Рисунок. Процент детей с позитивными пробами на вирус гриппа в носоглоточных смывах.

заболевания, выраженность которых отображали математически по 5-балльной шкале. При этом 1 балл соответствовал отсутствию симптома, 2 – минимальному его проявлению, 3 – умеренной интенсивности, 4 – выраженной и 5 – максимальной. Все данные фиксировали в индивидуальных картах наблюдения.

Вирусологическое обследование проводили в «0», «1», «2» и «3» визиты, оно включало изоляцию вирусов гриппа из носоглоточных смывов культуральным методом; обнаружение в носоглоточных смывах антигенов вирусов гриппа, парагриппа, адено- и респираторно-синцитиального вирусов методом ИФА; детекцию генома метапневмовируса методом ПЦР. «0» забор материала для вирусологического обследования осуществляли при первом обращении, до начала терапии. Перед взятием материала полость носа очищали тампоном. Для получения большого числа клеток цилиндрического эпителия мазки брали сухими ватными тампонами с нижней носовой раковины по направлению к перегородке носа круговыми движениями (до «слез»), а при необходимости – с задней стенки глотки. Тампон опускали в пробирку с транспортной средой, после чего пробу замораживали и хранили до постановки вирусологических исследований. Пробы шифровали, при этом вирусологические исследования проводили, не раскрывая шифров («вслепую»). Выделение вирусов гриппа проводили в клетках культуры ткани MDCK (перевиваемая линия клеток почки собаки породы «спаниэль»), любезно предоставленной сотрудниками Центров по контролю за заболеваемостью и профилактике (CDC&P, Атланта, США). На монослой 2–3 флаконов наносили по 0,2 мл смыва от одного больного соответственно. Инкубировали 30–60 мин в термостате, а затем добавляли среду MEM с трипсином TPCK-treated в конечной концентрации 2 мкг/мл в объеме 1,0 мл. Флаконы ставили в термостат с последующим контролем цитопатического действия (ЦПД). При появлении ЦПД, проявляемого полным разрушением монослоя, проводили титрование в реакции гемагглютинации (РГА) с эритроцитами человека 0 (I) группы крови. При положительном результате определяли титр вирусного изолята, рассчитывали рабочее разведение (8 АЕ). При отрицательном результате делали дополнительный пассаж. После 2 отрицательных проб изоляцию вирусов из носоглоточных смывов последующих дней отбора не проводили. Типирование вирусного изолята проводили в реакции торможения гемагглютинирующей активности с набором высокотитражных специфических сывороток (диагностический набор ВОЗ) к современным эталонным штаммам вируса гриппа: А/Новая Каледония/20/99 (H1N1), А/Калифорния/07/04 (H3N2), В/Малайзия/2506/04 и В/Шанхай/361/02.

Окончательному анализу подвергали результаты клинико-вирусологического мониторинга лишь тех пациентов, у которых была доказана гриппозная этиология заболевания. Закончили исследование 25 детей (17 – в основной группы и 8 – из группы сравнения). Математическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере, используя методы вариаци-

онной статистики для малых групп с применением критерия Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты проведенного исследования свидетельствовали о том, что в период эпидемического подъема заболеваемости острыми респираторными инфекциями в этиологической структуре ОРВИ преобладали вирусы гриппа (83,3%). Значительно реже ОРВИ были обусловлены вирусами парагриппа (10%) и респираторно-синцитиальным вирусом (6,7%). Следует отметить, что в 1/3 всех случаев острых респираторных инфекций имела место смешанная этиология заболевания. При этом наиболее частыми комбинациями выступали вирусы гриппа (H1N1+H3N2 – 44,4%) и ассоциация вируса гриппа H1N1 с вирусами парагриппа (33,3%).

Этиологическая структура гриппозной инфекции в основном была представлена вирусами гриппа А (H1N1) (71,4%). Особо следует отметить, что антигенного дрейфа вируса гриппа А (H1N1) ни в одном случае выявлено не было. При этом выделяемые возбудители были идентифицированы как штаммы, подобные А/Новая Каледония/20/99 (H1N1), хотя в течение анализируемого периода в других регионах отмечали появление новой разновидности вируса гриппа А (H1N1) – А/Соломоновы острова/3/06 (H1N1). Вирусы гриппа А (H3N2), являвшиеся этиологическим фактором у 28,6% детей с гриппозной инфекцией, во всех случаях были верифицированы как штаммы, подобные вирусу А/Калифорния/07/04 (H3N2). Следует отметить, что вирусы гриппа В не были выявлены ни в одном случае.

При изучении темпов элиминации вирусов гриппа было установлено, что в основной группе к моменту 3-го визита обнаружение антигенов возбудителя в носоглоточных смывах имело место значительно реже, чем в группе сравнения (см. рисунок). Так, если у детей, получавших комбинированную терапию Називином и Маримером, вирусы гриппа в этот период выявляли в 17,6% случаев, то среди пациентов группы сравнения – в 40% ($p < 0,05$). Особо следует отметить, что уменьшение частоты детекции вирусов гриппа методом ИФА сопровождалось и снижением культурального их выделения. При этом показано, что уже через 72 ч от начала терапии Називином и Маримером обнаружение вирусов гриппа в носоглоточных смывах снижалось в 6,9 раза. В то же время в группе сравнения темпы элиминации возбудителя были менее значимы и не превышали 2-кратного снижения ($p > 0,05$). При этом в смывах 50% детей из группы сравнения в этот период по-прежнему обнаруживали вирусы гриппа.

Следует отметить, что среди возможных механизмов противовирусного эффекта Називина обсуждается его ингибирующее влияние на экспрессию молекул клеточной адгезии ICAM-1 и, как следствие, снижение активности процессов внед-

рения вируса в клетку. Glatthaar B. et al. (2005) показали, что указанный эффект может играть ключевую роль в противовирусном механизме Називина (оксиметазолина) при риновирусной инфекции. Это связано с тем, что одним из обязательных условий для внутриклеточного проникновения риновируса является его взаимодействие с молекулами адгезии ICAM-1 клеток-мишеней. Таким образом, уменьшение экспрессии ICAM-1 сопровождается снижением риска инфицирования риновирусом и ограничивает дальнейшее распространение инфекции. Кроме этого, в последние годы появились данные, свидетельствующие о том, что Називин (оксиметазолин) помимо деконгестивного обладает также и противовоспалительным эффектом. Так, в экспериментальной работе Beck-Speier I. et al. [15] было установлено, что Називин (оксиметазолин), ингибируя 5-липоксигеназу, препятствует синтезу некоторых провоспалительных метаболитов арахидоновой кислоты (лейкотриен В₄) и снижает оксидантный взрыв. Можно предположить, что противовоспалительный эффект Називина потенцирует его противовирусное действие, чем, возможно, и объясняется большая терапевтическая эффективность препарата при лечении ринитов вирусной этиологии.

Анализ особенностей течения гриппозной инфекции, проведенный нами одновременно с вирусологическим мониторингом, позволил отметить, что позитивная вирусологическая динамика на фоне применения Називина сопровождалась и четкой тенденцией к более быстрой регрессии клинических симптомов. Отмечено также, что у детей основной группы быстрее происходили нормализация сна и восстановление аппетита. Так, если у детей, получавших комбинированное лече-

ние Називином и Маримером, к 3-му дню терапии практически не отмечалось нарушений сна из-за насморка (суммарный балл выраженности симптома – 1,3), то у большей части детей из группы сравнения эти симптомы все еще сохранялись (суммарный балл выраженности симптома – 1,8) ($p > 0,05$).

Особо следует подчеркнуть хорошую переносимость Називина, что согласуется с данными литературы [11–14]. При этом использование топического деконгестанта Називина в комбинации с туалетом слизистой оболочки носа при помощи микроаэрозоля Маример (изотонический раствор морской воды) позволяло быстрее улучшить носовое дыхание. Было также отмечено более быстрое купирование ринореи и заложенности носа. При обсуждении эффективности комбинированной терапии вирусных ринитов (Називин+Маример) целесообразно также обратить внимание на данные Е.П. Карповой и соавт. (2007), которые отмечают, что элиминационно-ирригационная терапия Маримером позволяет уменьшить риск развития бактериальных осложнений ОРВИ за счет снижения бактериальной обсемененности слизистой оболочки носа. Авторы подчеркивают, что эффективность элиминации при этом напрямую зависит от размера частиц – чем меньше размер, тем больше площадь их соприкосновения со слизистой оболочкой всех отделов верхних воздухоносных путей, в том числе в зонах верхних и средних носовых раковин, а также носоглотки.

В заключение целесообразно отметить, что хотя механизмы противовирусного эффекта Називина окончательно еще не расшифрованы, использование его у детей с ринитами вирусной этиологии следует признать эффективным и безопасным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коровина Н.А., Заплатников А.Л. Острые респираторные вирусные инфекции в амбулаторной практике врача-педиатра. М.: Медпрактика, 2004.
2. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным заболеваниям у детей. М.: ГЭОТАР-Медицина, 1998.
3. Заболеваемость населения Российской Федерации. Здоровье населения и среда обитания. 2007;1 (166): 50–51.
4. CDC. Update: Influenza-associated deaths reported among children aged <18 years. United States, 2003-04 influenza season. Morbid. Mortal. Wkly Rep. 2004;52:1286–1288.
5. Izurieta H.S., Thompson W.W., Kramarz P. et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. N. Engl. J. Med. 2000;342:232–239.
6. Nicholson K., Wood J.M., Zambon M. Influenza. Lancet. 2003;362:1733–1745.
7. Prevention and control of influenza. Recommendations of the ACIP. Morbid. Mortal. Wkly Rep. 2004;53:RR-6.
8. Государственный реестр лекарственных средств. М.: МЗиСР РФ (интернет-версия www/drugreg.ru, обновление 15.06. 2007).
9. Schmidtke M. Besitzen oxymetazoline-haltige nasensprays eine antivirale wirkung gegenuber inflenraviren. J. Chemother. 2005;14:207–211.
10. Заплатников А.Л. Топические деконгестанты в педиатрической практике: безопасность и клиническая эффективность. Педиатрия. 2006;1: 69-75.
11. Bucaretschi F., Dragosavac S., Vieira R.J. Acute exposure to imidazoline derivatives in children. J. Pediatr. 2003;79(6):519–524.
12. Cannon N.L., Dalgleisch J., Frank H. et al. Evaluation of oxymetazoline pediatric in the treatment of nasal congestion. J. Matern. Child. Health. 1976;1: 32–33.
13. Franke G., Muhle V., Tschickin M. Final report on Post-Marketing Surveillance (PMS) study: Use of Nasivin TM sanft 0,01% metered dropper for infants. Merck Produkte Vertiebsgesellschaft & Co, Darmstadt, 2000.
14. Roggeberg F. Clinical trials of oxymetazoline hydrochloride nasal drops for babies (Nasivin TM 0,01%). Z. Allg. Med. 1974; 11:535–537.
15. Beck-Speier I., Dayal N., Karg E. et al. Oxymetazoline inhibits proinflammatory reactions: effect on arachidonic acid-derived metabolites. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2006; 316(2):843–851.