

Г.А. САМСЫГИНА, д.м.н., профессор, Научный центр здоровья детей РАН, Москва

# МЕСТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

**Острые респираторные заболевания (ОРЗ) у детей носят распространенный характер, что заставляет педиатров назначать препараты и вещества наиболее безопасные, но не уступающие по эффективности. Стоит обратить внимание на вещество фузафунгин, применение которого особенно эффективно в лечении часто болеющих детей, что доказано результатами исследований, приведенных в статье.**

*Ключевые слова: особенности детского организма, фузафунгин, механизм действия фузафунгина*

**О**стрые респираторные заболевания (ОРЗ) занимают не менее 70–80% всей острой заболеваемости детей. Так, в течение эпидемического сезона неоднократно проводились исследования (2008/2009, 2009/2010 и т. д.), которые показывают, что с каждым годом число заболевших гриппом и острыми респираторными инфекциями среди детского населения г. Москвы увеличивается. Такая же тенденция наблюдается и среди взрослого населения [1]. Причем чем младше ребенок, тем чаще он переносит ОРЗ. Пик заболеваемости приходится на возраст от 3 до 6 лет. Кроме того, от 15 до 45% детей, по данным разных авторов, в различных регионах России болеют ОРЗ до 8–12 раз в году [2–5]. Это т. н. часто болеющие дети (ЧБД), диспансерная группа наблюдения. Они относятся в основном ко второй группе здоровья, и у них нет глубоких нарушений иммунитета, ни гуморально-го, ни тем более клеточного.

Исследования иммунного статуса у ЧБД выявили неспецифические изменения противоинфекционной защиты [2–5]. Просто иммунная система детей переориентируется в иммунном ответе с превалирования Th2-пути ответа, свойственного плодам, новорожденным и детям первых месяцев жизни, на Th1-ответ, типичный для инфекционного процесса у взрослого человека. То есть происходит функциональное созревание противоинфекционного иммунитета ребенка. У части детей этот процесс задерживается по тем или иным причинам. Так, Т.В. Праздникова [6], наблюдая в катамнезе детей различного гестационного возраста, перенесших в неонатальном периоде синдром дыхательной дисфункции, по поводу которого им проводилась искусственная вентиляция легких, отмечает, что 24,7% этих детей были ЧБД. Характерно, что в основном это были глубоко недоношенные дети. Только 9,5% ЧБД были доношенными.

Кроме того, важной особенностью иммунной системы детей дошкольного возраста и младшего школьного возраста является состояние лимфоэпителиальной ткани глоточного кольца, т. н. лимфоэпителиальной глоточной системы (ЛЭГС), осуществляющей местную противоинфекционную защиту респираторного тракта. Поступление инфекционных антигенов в ЛЭГС у здоровых детей обеспечивает адекватную антигенную нагрузку на лимфоидный аппарат глотки [7]. При

нарушении целостности эпителия под воздействием инфекции, особенно повторной, антигенная нагрузка на ЛЭГС неизмеримо возрастает. Это может сопровождаться перенапряжением, истощением или расстройством защитных механизмов.

Также нельзя забывать, что в дошкольном периоде детства и в раннем школьном периоде резко увеличивается антигенная нагрузка на иммунную систему ребенка вследствие увеличения контактов как со здоровыми сверстниками и взрослыми, так и с больными острой респираторной инфекцией. Все это ведет к тому, что ребенок часто болеет острой респираторной инфекцией намного чаще, чем взрослый человек.

Причем болеет ребенок разнообразной респираторной инфекцией, в основном вирусной или вирусно-бактериальной. Несмотря на то что в большинстве случаев пусковым фактором ОРЗ у детей является респираторно-вирусная инфекция (рино-, аденовирусы, вирусы гриппа и парагриппа и т. д.) (табл. 1), изолированное вирусное поражение наблюдается не более чем в 5–10% случаев. Значительно чаще на вирусную инфекцию наслаивается бактериальная. Это не случайно, поскольку респираторно-вирусная инфекция не только вызывает отек и инфильтрацию слизистой оболочки полости носа и глотки и обструкцию выводящих отверстий синусов, но и, нарушая функцию мерцательного эпителия, ухудшает клиренс и эвакуацию содержимого пазух и бронхов, создавая тем самым благоприятные условия для развития бактериальной суперинфекции. Основным местом скопления возбудителей и источником бактериальной инфекции является лимфоидная ткань носоглотки – аденоиды и минда-

**Таблица 1. Вирусы, вызывающие ОРЗ у детей**

Вирусы	
Часто встречающиеся	Риновирус Коронавирус Риносинтициальный вирус Вирус парагриппа Вирус гриппа Аденовирус Метапневмовирус
Редко встречающиеся	Бокавирусы Энтеровирусы (Коксаки А и В, ЕСНО) Пикорновирусы Реовирусы Герпес-вирусы

**Таблица 2. Этиология основных клинических синдромов поражения верхних дыхательных путей у детей (В.К. Таточенко, 1987)**

Возбудитель	Основные синдромы поражения верхних дыхательных путей
Грипп	Ринофарингит, круп с лихорадкой
Парагрипп	Ринофарингит, круп
РС-вирус	Ринофарингит с лихорадкой, у старших детей – афебрильный
Аденовирусы	Ринофарингит, ринофарингит с лихорадкой, у старших детей – афебрильный фарингит с налетами и без них, фарингоконъюнктивит, лихорадка
Риновирусы	Ринофарингит, круп с лихорадкой или без нее
Вирусы ЕСНО	Ринофарингит у грудных детей
Вирусы Коксаки	Фарингит без налетов, герпангина
Коронавирусы	Ринофарингит, чаще – у детей старше года

лины. В *таблице 2* приводятся основные синдромы поражения верхних дыхательных путей в зависимости от вирусной этиологии ОРЗ.

У ЧБД практически любая вирусная инфекция сопровождается обострением хронической патологии носоглотки, нередко – развитием осложнений. Кроме того, эти пациенты, как правило, многократно в течение года лечатся антибактериальными препаратами. В результате они становятся резидентными носителями резистентных к антибиотикам штаммов респираторных патогенов, грибов рода *Candida*, стафилококков, гемофильной палочки типа *b*, энтеробактерий и даже синегнойной палочки. В носовых пазухах, структурах лимфоэпителиальной ткани лимфоузлочного кольца у них встречаются анаэробы. Естественно, что развитие и течение воспалительных процессов респираторной системы у данной группы детей протекает менее благоприятно.

Поэтому не случайно, что при ОРЗ часто назначаются антибиотики, в некоторых регионах России назначение антибиотиков при неосложненном ОРЗ достигается в 50–60 и даже 80% случаях. Та же тенденция характерна и для других стран [8, 9]. Но надо помнить, что антибиотики у детей с ОРЗ чаще, чем при истинно бактериальных заболеваниях, вызывают побочные действия – различные сыпи и другие аллергические проявления. Дело в том, что при бактериальных процессах в организме происходит мощный выброс ряда медиаторов (например, циклического аденозина-монофосфата), препятствующих манифестации аллергических проявлений. При вирусных инфекциях этого не происходит, поэтому аллергические реакции реализуются намного чаще. Другая опасность избыточного применения антибиотиков – распространение лекарственно-устойчивых штаммов пневмотропных бактерий, что отмечено во многих странах мира и у нас в стране. Особенно опасны в этом отношении макролиды, которые накапливаются и медленно выводятся из клеток, создавая длительные периоды суббактерицидных концентраций, что способствует отбору устойчивых микробных штаммов – как к макролидам, так и к β-лактамам.

Что же делать? Как предотвратить бактериальную агрессию в носоглотке при вирусных заболеваниях респираторного тракта, особенно у ЧБД, которые переносят свыше 8 ОРЗ в год и поэтому часто лечатся антибиотиками? На помощь приходит применение фузафунгина.

Фузафунгин – полипептидный антибиотик, выделенный из культуры гриба *Fusarium lateritium*. Фузафунгин оказывает бактериостатическое действие в отношении широкого спектра микроорганизмов: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus spp.* (включая *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus group A, B, C, G*), *Moraxella catarrhalis*, *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium pyogenes*, *Pasteurella multocida*, *Bacillus subtilis* и некоторых штаммов *Neisseria spp.*, а также анаэробных бактерий: *Propionibacterium acnes*, *Clostridium butyricum*, *Clostridium perfringens* и *Streptococcus mutans*. Кроме того, препарат эффективен в отношении *Mycoplasma spp.*, актиномицетов и грибов рода *Candida*.

Механизм бактериостатического и фунгистатического действия вещества основан на его способности встраиваться в клеточную мембрану микроорганизма, создавая в ней нерегулируемые ионные каналы, нарушая работу Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФазы и АТФ-синтетазного комплекса. Вследствие этого в клеточной мембране микроорганизма образуется отверстие, через которое внутрь микроорганизма проникает жидкость. За счет этого снижается синтез АТФ внутри клетки и увеличивается расход клеткой АТФ для выведения воды. В результате микроорганизм утрачивает способность к размножению, адгезии, миграции и производству экзотоксинов [10].

**■ Важной особенностью иммунной системы детей дошкольного возраста и младшего школьного возраста является состояние лимфоэпителиальной ткани глоточного кольца, т. н. лимфоэпителиальной глоточной системы (ЛЭГС), осуществляющей местную противомикробную защиту респираторного тракта**

Таким образом, антимикробный спектр этого вещества соответствует спектру возбудителей респираторных заболеваний. Резистентность к нему респираторных патогенов незначительна.

Кроме того, фузафунгин обладает выраженным 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). Фузафунгин повышает синтез молекул межклеточной адгезии 1-го типа и усиливает хемотаксис клеток воспаления в слизистую носоглотки, подавляя при этом синтез свободных радикалов кислорода и выброс ранних интерлейкинов воспаления, инициирующих сосудистую фазу воспаления и

связанный с нею отек и гиперсекрецию [11]. Таким образом, происходит уменьшение воспаления и отечности дыхательных путей.

Вещество фузафунгин не попадает в системный кровоток. После введения вещества через нос максимальная концентрация в слизи достигает 2 000 мкг/л и держится на этом уровне в течение 3 ч. После введения 4 доз вещества через рот в дыхательных путях создаются разные концентрации фузафунгина: так, его концентрация в слизистой оболочке легких составляет около 80 мкг/мл; в слизистой оболочке трахеи и бронхов – 40 мкг/мл; в слизистой оболочке носовой полости – 60 мкг/мл. Выводится фузафунгин из организма с секретом дыхательных путей.

**■ У ЧБД практически любая вирусная инфекция сопровождается обострением хронической патологии носоглотки, нередко – развитием осложнений. Кроме того, эти пациенты, как правило, многократно в течение года лечатся антибактериальными препаратами**

Применяют фузафунгин для местной терапии при острых воспалительных заболеваниях ЛОР-органов и органов верхних дыхательных путей (ринит, синусит, фарингит, ринофарингит, тонзиллит, ларингит); острых воспалительных заболеваниях дыхательных путей (трахеит, бронхит); кроме того, вещество может применяться для лечения и профилактики инфекционных заболеваний после тонзиллэктомии.

Фузафунгин используют для проведения ингаляций через рот или нос. При воспалительных заболеваниях слизистой оболочки носа (ринит, синусит, ринофарингит) введение вещества осуществляют через носовые ходы. При воспалительных заболеваниях слизистой оболочки горла и верхних дыхательных путей (фарингит, ларингит, тонзиллит, бронхит, трахеит), а также после оперативных вмешательств (тонзиллэктомия) введение осуществляют через рот. Для лучшего орошения трахеи и бронхов рекомендуется задержать дыхание после введения вещества.

Детям в возрасте старше 12 лет обычно назначают введение 4 доз фузафунгина через рот или введение 2 доз вещества в каждый носовой ход 4 раза в день. Детям в возрасте старше 2,5 года обычно назначают введение 2–4 доз вещества через рот или введение 1–2 доз в каждый носовой ход 4 раза в день. Длительность курса лечения не более 7 дней в связи с риском развития суперинфекции.

Фузафунгин обычно хорошо переносится пациентами, однако при применении возможно развитие таких побочных эффектов, как сухость слизистых оболочек носа и горла, чихание, ощущение жжения на слизистых оболочках. Крайне редко – спазм бронхов или ларингоспазм. А также изменение вкусовых ощущений, неприятный вкус во рту, покраснение глаз, слезотечение и аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница.

Противопоказанием к использованию фузафунгина является возраст детей менее 2,5 года в связи с повышенным риском развития ларингоспазма.

С данным действующим веществом (фузафунгин) проведено много исследований, в т. ч. и наше открытое многоцентровое исследование клинической эффективности вещества в лечении ОРЗ у 2 609 часто болеющих детей: 1 907 получали фузафунгин в виде монотерапии (около 3% больных) или в составе комплексной терапии ОРЗ, а 702 получали стандартную терапию ОРЗ без фузафунгина и составили контрольную группу (2004–2005 гг.). Кроме фузафунгина больные ОРЗ, включенные в исследование, могли при необходимости получать жаропонижающую терапию (парацетамол), витаминные препараты, препараты кальция, назальные деконгестанты, отхаркивающие, противовоспалительные препараты и системные антибиотики (при необходимости, например, при таких осложнениях ОРЗ, как острый средний отит, острый синусит и др.). Исследования проводились в 38 крупнейших городах 37 регионов России, а также в 4 районных центрах Московской области [12].

Так как ОРЗ представляют собой группу разнородных острых инфекционных заболеваний респираторного тракта, то программой определялся перечень заболеваний, которые могли быть показанием для включения в исследование.

- Острый ринит.
- Острый ринофарингит.
- Острый фарингит.
- Острый тонзиллофарингит нестрептококковой этиологии.
- Острый ларингит.
- Острый ларинготрахеит.
- Острый трахеобронхит.
- Острый простой бронхит.

**■ Применяют фузафунгин для местной терапии при острых воспалительных заболеваниях ЛОР-органов и органов верхних дыхательных путей (ринит, синусит, фарингит, ринофарингит, тонзиллит, ларингит); острых воспалительных заболеваниях дыхательных путей (трахеит, бронхит); кроме того, вещество может применяться для лечения и профилактики инфекционных заболеваний после тонзиллэктомии**

Основная и контрольная группы были рандомизированы по полу, возрасту и частоте сопутствующих заболеваний. По этим характеристикам достоверных различий выявлено не было. Анализ распределения детей по возрасту также не выявил достоверных различий в основной и контрольной группах. Преобладали дети в возрасте 3–5 лет. Из сопутствующей патологии носоглотки отмечались аденоидиты и гипертрофия миндалин. Практически у 60% больных обеих групп ОРЗ имело среднетяжелую форму.

Одним из вопросов, который решался этим исследованием, был: влияет ли включение в терапию ОРЗ фузафунгина на сроки выздоровления детей? Оказалось, что включение местной антибактериальной терапии фузафунгином в схему лечения ОРЗ у ЧБД достоверно повышало ее клиническую эффективность, позволяя достигать полного выздоровления без развития осложнений в течение 10 дней в 88,1% вместо 68,8% в контрольной группе. Причем использование фузафунгина с первых дней ОРЗ способствовало явному уменьшению выраженности симптомов острого воспаления со стороны слизистой носа, зева, гортани и даже бронхов и степени выраженности температурной реакции. Это подтверждало то положение, что фузафунгин является веществом с выраженным противовоспалительным действием.

Вторым эффектом, который мы отметили, являлось то, что в контрольной группе достоверно чаще назначалось 2 препарата (на 17,6% чаще), 3 препарата (на 23,6% чаще), а многокомпонентная терапия из 4–5 и даже 6 препаратов назначалась в 1,9 и 2,2 раза чаще, чем в основной группе больных, леченных фузафунгином. При этом напомним, что эффективность терапии в контрольной группе в конечном итоге оказалась на 20% ниже, чем в основной группе, леченной с применением фузафунгина.

Но самое главное, лечение фузафунгином сопровождалось достоверно значимым сокращением потребности больных в интраназальных деконгестантах, муколитиках и, что важно, системных антибиотиках. Данные, приведенные в *таблице 3*, показывают, что при назначении фузафунгина врачи достоверно реже использовали в терапии ОРЗ системные антибиотики (в 3 раза реже). Это является явным доказательством, что фузафунгин за счет своего местного антибак-

Таблица 3. Характер терапии ОРЗ в группе детей, получающих фузафунгин (основная группа), и в контрольной группе

Группы препаратов	Основная группа		Контрольная группа		P
	Число детей	%	Число детей	%	
Системные антибиотики	148	7,76	171	24,36	<0,000001
Жаропонижающие препараты	636	33,35	248	35,33	0,34
Муколитики	437	22,92	284	40,46	<0,000001
Назальные деконгестанты	565	29,63	421	59,97	<0,000001
Витамины	323	16,94	142	20,23	0,051

териального действия является мощным фактором, предупреждающим развитие бактериальной суперинфекции на фоне вирусной инфекции респираторного тракта. Это особенно важно для ЧБД, неоднократно леченных антибиотиками и у которых нарушен нормальный биоценоз в носоглотке. Интересно, что повторное использование фузафунгина в течение года не сопровождалось снижением его эффективности.

Итак, открытое многоцентровое исследование эффективности вещества фузафунгин показало его несомненную эффективность при острых респираторных заболеваниях у детей, т. к. оно обладает противовоспалительным действием и местным антибактериальным действием, предотвращающим бактериальную суперинфекцию и тем самым способствующим течению ОРЗ, не отягощенному бактериальными осложнениями.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Лыткина И.Н. Анализ заболеваемости гриппом и другими респираторными инфекциями по г. Москве в эпидсезон 2009–2010 гг. *Еженедельный информационный бюллетень Роспотребнадзора*, 2010: 22–26.
2. Романцов М.Г., Ершов Ф.И. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия. ГЕОТАР-Медиа, 2006.
3. Нестерова И.В. Проблемы лечения вирусных инфекций у часто и длительно болеющих детей и взрослых. *Лекции для практикующих врачей*, 2008, 1: 227–244.
4. Заплатников А.Л., Коровина Н.А. Часто болеющие дети: современное состояние проблемы. *Вопросы практической педиатрии*, 2008, 3 (5): 103–109.
5. Ветрова А.Д. Характеристика естественных регуляторных Т лимфоцитов и их молекулярного маркера у часто болеющих детей дошкольного возраста, проживающих в условиях воздействия антропогенной нагрузки. Автореф. ... дисс. канд. мед. наук, 2013.
6. Праздникова Т.В. Течение и отдаленный прогноз респираторных расстройств неонатального периода у детей. Дисс. канд. мед. наук. М., 2009.
7. Романова Л.К. Пренатальный и постнатальный рост и развитие легких. Клеточная биология легких в норме и при патологии. Руководство для врачей. Под ред. В.В. Ерохина и Л.К. Романовой. М.: Медицина, 2000: 72–95.
8. Craig JC et al. The accuracy of clinical symptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children: Prospective cohort study of 15 781 febrile illnesses. *BMJ*, 2010, 340: 1594.
9. Bartlett JG. Management of respiratory tract infection. 3rd ed. Philadelphia, 2001: 178–182.
10. Видаль. Лекарственные препараты в России. М.: АстраФармСервис, 2005.
11. Овчинников Ю.М., Свистушкин Г.Н., Никифорова Г.Н. Инфекция и антимикробная терапия. 2000, 2 (6): 3–5.
12. Самсыгина Г.А. Современная тактика лечения острых респираторных заболеваний у часто болеющих детей. Результаты программы ЧИБИС. Пособие для врачей. М., 2005.