

Т.И. Гаращенко¹, М.В. Гаращенко¹, И.А. Кубылинская², Н.В. Овечкина³, Т.Г. Кац³¹ Российский государственный медицинский университет, Москва² Управление здравоохранением ЮЗАО, Москва³ Морозовская детская городская клиническая больница, Москва

Профилактическая эффективность фузафунгина у детей с хроническим ТОНЗИЛЛИТОМ

Контактная информация:

Гаращенко Татьяна Ильинична, доктор медицинских наук, профессор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета, главный детский оториноларинголог Департамента здравоохранения г. Москвы

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: (495) 236-71-29, e-mail: 9040100@mail.ru

Статья поступила: 23.11.2009 г., принята к печати: 01.02.2010 г.

В период эпидемии гриппа 2008/2009 гг. проведен амбулаторный профилактический 14-дневный курс лечения препаратом фузафунгин (Биопарокс) 50 детей в возрасте от 7 до 15 лет с хроническим тонзиллитом, состоящих на диспансерном учете у оториноларинголога. В группу контроля были включены 50 школьников этого же возраста без хронических заболеваний верхних дыхательных путей. После курса интраназального введения фузафунгина число пациентов — носителей *Streptococcus pyogenes* в основной группе уменьшилось в 1,6 раза, (через 3 мес после окончания курса — в 3,5 раза); у больных отмечена санация небных миндалин от *Candida albicans* (эрадикация микроорганизма отмечалась в 58% случаев, число детей с проявлениями фарингомикоза сократилось в 2,4 раза). Качество жизни пациентов в основной группе значительно улучшилось, число жалоб уменьшилось в 4,5–15 раз. Заболеваемость острой респираторной инфекцией в течение 3 мес после курса лечения в группе получавших фузафунгин была в 7,5 раз ниже, чем в контрольной группе.

Ключевые слова: дети школьного возраста, хронический тонзиллит, острая респираторная инфекция, фузафунгин.

Проблема хронического тонзиллита по-прежнему остается актуальной. Это объясняется как широкой распространенностью заболевания среди населения (от 22 до 40 случаев на 1000 осмотренных) [1], особенно в детском возрасте (8,5–15%), так и причинно-

значимой ролью в развитии данного заболевания β-гемолитического стрептококка группы А (β-ГСА). Особенно высока частота хронического тонзиллита в группе часто и длительно болеющих детей — в среднем, до 32% [2, 3].

Т.И. Garashchenko¹, M.V. Garashchenko¹, I.A. Kubylinskaya², N.V. Ovechkina³, T.G. Kats³¹ Russian State Medical University, Moscow² Administration of Public Health, South-West Administrative District, Moscow³ Morozov Children's City Hospital, Moscow

Prophylactic effectiveness of fusafungine in children with chronic tonsillitis

In 2008/2009, at the time of influenza epidemic, the study of ambulatory prophylactic treatment of fusafungine (Bioparox) in 50 children 7–15 years old with chronic tonsillitis was performed. All these children underwent regular ENT check-up. The control group included 50 schoolchildren the same age without chronic diseases of upper airways. After the treatment with intranasal fusafungine, the amount of patients with *Streptococcus pyogenes* was decreased 1,6 times low (and after 3 months of treatment it was decreased 3,5 times low). The sanitation of palatine tonsils from *Candida albicans* was detected (eradication of microorganism was achieved in 58% of cases, and the amount of patients with pharyngomycosis was decreased 2,4 times low). Patient's quality of life significantly increased, and ENT-specialists met less complaints (in 4,5–15 times low). The morbidity with respiratory infections in 3 months after the treatment with fusafungine was 7,5 times low than in control group.

Key words: schoolchildren, chronic tonsillitis, acute respiratory infection, fusafungine.

Причиной острого тонзиллита у детей чаще всего является вирусная инфекция. Однако роль β -ГСА среди бактериальных возбудителей острого тонзиллита у детей, в отличие от взрослых, по-прежнему, доминирует. На долю стрептококковой инфекции у детей приходится 20–30% случаев заболевания. При обострении хронического тонзиллита *Streptococcus pyogenes* выделяется у 50% детей. При массовых осмотрах школьников и прицельном исследовании микрофлоры глотки у часто болеющих детей *S. pyogenes* выделяется в 23–35% случаев, при этом III и IV степень обсемененности наблюдается у 35% пациентов-носителей [4]. Такая высокая распространенность носительства β -ГСА среди детей, особенно в группе часто болеющих, не может не вызывать беспокойства. По данным литературы, в России, особенно в Москве, за последние годы заболеваемость, связанная с β -ГСА, увеличилась [5]. Отмечен рост числа заболевших скарлатиной, а показатели заболеваемости ревматической лихорадкой с каждым годом растут на 0,2–0,5% [6]. Постоянная персистенция β -ГСА в ткани небных миндалин в условиях возрастного иммунодефицита у ребенка представляет опасность в связи с развитием сопряженных заболеваний (ревматической патологии, гломерулонефрита и др.) и особенно — поражением нервной системы у детей (PANDAS — Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections) [7, 8]. Рост в последние годы заболеваемости острой ревматической лихорадкой, инвазивных стрептококковых инфекций заставляет усилить контроль над распространением этого возбудителя, особенно среди детей.

Проводимые традиционные мероприятия (промывание, смазывание миндалин) в группе детей, состоящих на диспансерном учете у оториноларинголога с диагнозом хронического тонзиллита, нельзя признать удовлетворительными, поскольку они не отвечают современным требованиям. Необходим поиск надежных топических препаратов, способных снижать носительство и степень обсемененности глотки *S. pyogenes* у детей с этим заболеванием.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности применения фузафунгина у пациентов с хроническим тонзиллитом на основании результатов клиничко-лабораторного обследования.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено в сезон 2008/2009 г. в период открытой эпидемии гриппа. В исследование было включено 50 детей в возрасте от 7 до 15 лет, состоящих в детской поликлинике № 118 ЮЗАО г. Москвы на диспансерном учете с диагнозом «хронический тонзиллит» (основная группа). В ходе исследования амбулаторно каждый ребенок получил один профилактический 14-дневный курс лечения полипептидным антибиотиком фузафунгином в виде интраназального спрея (Биопарокс, Сервье, Франция).

В контрольную группу (для оценки клиничко-эпидемиологической эффективности исследуемого препарата) было включено 50 школьников, сопоставимых с основной группой по возрасту, не имевших хронических заболеваний верхних дыхательных путей и не получавших на момент начала исследования неспецифической профилактики гриппа и острой респираторной инфекции

(ОРИ). Отбор пациентов в контрольную группу был осуществлен путем блочной рандомизации.

В процессе работы изучали микробный спектр глотки и его динамику у пациентов основной группы, а также непосредственное действие фузафунгина на эрадикацию *S. pyogenes*. Заболеваемость гриппом и ОРИ оценивали во время приема препарата (14 дней) и в течение 3 мес после завершения терапии, анализируя при этом динамику клинической картины и жалоб пациентов. Каждый случай заболевания ОРИ у детей учитывали в их амбулаторной карте.

Микробиологические исследования проводили в бактериологической лаборатории Морозовской детской городской клинической больницы (Москва). Исследования осуществляли в несколько этапов, включавших:

- взятие проб клинического материала и транспортировка его в лабораторию;
- проведение первичного посева на питательные среды для выделения возбудителя и получения чистой культуры;
- дифференциация и идентификация выделенных культур.

Взятие материала из зева производили натошак, стерильным ватным тампоном с миндалин, дужек мягкого нёба, язычка, задней стенки глотки. В работе использовали единые стерильные пробирки с ватными тампонами (Sorap Innovation, Италия). Патологический материал для микробиологического исследования доставляли в лабораторию в специальных контейнерах с поддержанием температуры в среде 37°C в течение 1–2 ч. Бактериологическое исследование начинали немедленно после поступления образца в лабораторию. Нативный материал засеивали на плотные питательные среды общего назначения (колумбийский агар с 5% содержанием бараньей крови, а также шоколадный агар с добавками) прямым методом с помощью тампона и микробиологической петли. Для определения качественного и количественного состава микрофлоры и обсемененности использовали стриховой метод. Непременным условием являлось получение изолированных колоний, используемых для выделения чистых культур, их дифференциации и дальнейшей идентификации. Посевы инкубировали в Yep box при температуре 37°C в течение 18–24 ч в атмосфере CO₂. Типы β -гемолитических стрептококков идентифицировали с помощью Slidex streptokit группы A, B, C, D, F, G. Были использованы материалы (питательные среды и тест-системы) Bio-Merieux (Франция). Полученные результаты оценивали по степени обсемененности, применяя следующую градацию:

- I степень — очень скудный рост колоний (до 10 колоний);
- II степень — скудный рост колоний (15–20 колоний);
- III степень — умеренный рост колоний (не менее 50 колоний);
- IV степень — обильный рост колоний (более 100 колоний).

Дозировки, режим и условия назначения препарата

Биопарокс — аэрозоль дозированный для местного применения, содержащий 1% раствор фузафунгина назначали пациентам с хроническим тонзиллитом одним профилактическим 14-дневным курсом (с 26.01.2009 г. по 09.02.2009 г. — во время открытой эпидемии гриппа) в виде орошения зева по 4 дозы 3 раза в день после прие-

ма пищи и по 2 дозы в каждый носовой ход 3 раза в день. Одна доза препарата содержала 0,125 мг действующего вещества. Всем пациентам (50 детей) был произведен забор микробиологического материала из зева до начала лечения, сразу после 14-дневного профилактического курса терапии и через 3 мес.

Для проведения непрерывной терапии и достижения 100% комплаентности пациентов, в выходные и праздничные дни препарат выдавали родителям на руки с соответствующими рекомендациями. Всем пациентам были выданы памятки с режимом дозирования препарата; родителями было подписано информированное согласие на участие их детей в клиническом исследовании.

Статистический анализ результатов проводили с помощью программы STATISTICA 5.5 (StatSoft Inc., США). Количественные показатели представлены в виде среднего арифметического значения \pm стандартная ошибка. Гипотезу о равенстве средних проверяли с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При включении в исследование пациентов основной группы осматривал ЛОР-врач. В результате сбора амнестических данных (анализ амбулаторных карт) и клинического обследования были выявлены следующие основные проявления хронического тонзиллита: гиперемия миндалин — у 92%, их увеличение II–III ст. — у 74%, инфильтрация небных дужек — у 68% пациентов (табл. 1). Увеличение регионарных лимфатических узлов наблюдалось у 72% больных, при этом каждый третий ребенок основной группы жаловался на боль в области переднешейных лимфатических узлов. Субфебрильная температура сохранялась только у пациентов — носителей *S. pyogenes*.

Через 3 мес после завершения 14-дневного курса интраназального введения фузафунгина положительной динамики клинических проявлений удалось добиться у большинства пациентов с хроническим тонзиллитом; число

детей с гиперемией миндалин сократилось в 2,3 раза, с гипертрофией небных миндалин II–III ст. — в 1,3 раза; с инфильтрацией небных дужек — в 2 раза, с увеличением регионарных лимфатических узлов — в 1,4 раза (см. табл. 1). Болевой синдром в области переднешейных лимфатических узлов удалось купировать у 75% детей этой группы. Ранее зафиксированное гнойное содержимое в лакунах миндалин (у 28% больных) после курса терапии сохранилось лишь в 6% случаев. Число пациентов, которые жаловались на периодическую или постоянную боль в горле, сократилось в 4,5 раза (с 54 до 12%), на першение, покашливание и дискомфорт в глотке — в 5 раз. Доля пациентов с хроническим тонзиллитом и проявлениями фарингомикоза уменьшилось с 22 до 4%.

Одна из основных задач клинического исследования состояла в изучении динамики микробного спектра слизистой оболочки глотки у детей с хроническим тонзиллитом, получивших фузафунгин. Проведенный анализ показал, из всех пациентов с хроническим тонзиллитом исходно 32% были носителями *S. aureus* (табл. 2). У этих детей наблюдалось преобладание IV степени обсемененности глотки микроорганизмом. Сразу после курса терапии препаратом фузафунгин доля носителей *S. aureus* уменьшилось до 22%, а через 3 мес лечения — до 14%.

Как известно, *S. aureus* часто присутствует в мазках уносителей *S. pyogenes*, продуцируя при этом β -лактамазу [9, 10]. В этой связи несомненный интерес представляет топическое действие исследуемого препарата и эрадикация *S. pyogenes* у пациентов с хроническим тонзиллитом без применения системных антибактериальных средств. До начала терапии фузафунгином β -ГСА высевался у каждого пятого ребенка основной группы (см. табл. 2), причем у 2 из них — в ассоциации с *S. aureus*. Интересно, что именно у этих детей в последующем не удалось добиться полной эрадикации β -ГСА: у одного ребенка произошло снижение обсемененности микроорганизмом с IV до I степени, а у второго стабильно сохранялась III степень обсемененности. Полной эрадикации β -ГСА сразу

Таблица 1. Частота клинических проявлений хронического тонзиллита у пациентов, получавших фузафунгин

Клинические проявления	До лечения, абс. (%)	Через 3 мес после лечения, абс. (%)
Увеличение небных миндалин II–III степени	37 (74)	28 (56)
Инфильтрация небных дужек	34 (68)	17 (34)
Гиперемия миндалин	46 (92)	21 (42)
Гнойное содержимое в лакунах миндалин	14 (28)	3 (6)
Проявления фарингомикоза	11 (22)	2 (4)
Боль в горле	27 (54)	6 (12)
Увеличение регионарных лимфатических узлов	36 (72)	25 (50)
Боль в области переднешейных лимфатических узлов	12 (24)	3 (6)
Першение в горле, покашливание	15 (30)	1 (2)
Субфебрильная температура*	11 (22)	2 (4)

Примечание.

* Отмечена только у пациентов с β -ГСА.

Таблица 2. Микрофлора глотки у детей с хроническим тонзиллитом до и после лечения препаратом фузафунгин

Микрофлора	До лечения, абс. (%)	Через 14 дней лечения, абс. (%)	Через 3 мес после лечения, абс. (%)
<i>S. pyogenes</i>	11 (22)	7 (14)	2 (4)
<i>S. aureus</i>	16 (32)	11 (22)	7 (14)
<i>S. viridans</i>	8 (16)	14 (28)	17 (34)
<i>S. epidermidis</i>	5 (10)	10 (20)	17 (34)
<i>Candida albicans</i>	19 (38)	15 (30)	8 (16)
• из них с признаками фарингомикоза	11 (58)	7 (47)	2 (25)
<i>Candida non albicans</i>	5 (10)	3 (6)	1 (2)

после курса терапии препаратом (через 14 дней) удалось добиться у 4 из 11 пациентов. Кроме того, у 2 (18%) было выявлено снижение обсемененности этим патогеном с III до I и с IV до II степени. Еще у 4 из 11 детей не удалось добиться существенного изменения в микробной картине слизистой оболочки глотки (у этих пациентов при сборе анамнеза были выявлены семейные случаи носительства *S. pyogenes*). Через 3 мес после окончания лечения *S. pyogenes* из глотки выделялся у 2 (4%) из 50 детей (см. рис.).

Таким образом, анализируя полученные данные, следует отметить, что число пациентов с хроническим тонзиллитом — носителей *S. pyogenes*, сразу после 14-дневного курса профилактической терапии препаратом фузафунгин снизилось в 1,6 раза, а через 3 мес после окончания курса — еще в 3,5 раза. За весь период наблюдения, учитывая первоначальную (до начала лечения) бактериологическую картину, число носителей *S. pyogenes* удалось уменьшить в 5,5 раза (см. табл. 2).

Поскольку пациенты с хроническим тонзиллитом часто рассматриваются как иммунокомпрометированные и в большинстве своем включаются педиатрами в группу часто болеющих детей, в рамках настоящего исследова-

ния важно было определить частоту грибкового носительства. Причинами фарингомикозов у детей с хроническим тонзиллитом являются многократные антибактериальные нагрузки при лечении обострений основного заболевания в течение года, а также нарушение в системе мукозального иммунитета глотки. Персистенция грибов рода *Candida* до начала терапии наблюдалась у 38% пациентов, из них у 58% имелись клинические проявления фарингомикоза. Сразу после курса лечения эти показатели имели тенденцию к снижению. Так, бактериологически *Candida albicans* были типированы у 30% детей; проявления фарингомикоза отмечены в 47% случаев. Через 3 мес после курса топического профилактического лечения фузафунгином санация небных миндалин от *Candida albicans* была отмечена у 58% пациентов, а число детей с проявлениями фарингомикоза сократилось в 2,4 раза. Выявлено также, что у всех пациентов — носителей *S. pyogenes* при микробиологическом исследовании обнаруживались культуры грибов рода *Candida albicans*.

Зеленящий стрептококк (*Streptococcus viridans*) в начале исследования был выделен у 16% детей, а эпидермальный стафилококк (*S. epidermidis*) — у 10% больных. К концу периода наблюдения (через 3 мес) высокий уровень наличия условно-патогенных штаммов микроорганизмов сохранялся, указанные микроорганизмы были обнаружены у 34% детей, что свидетельствует о нормализации микробиоценоза глотки (см. табл. 2).

Проведена сравнительная оценка профилактической эффективности интраназального применения препарата фузафунгин (основная группа) по отношению к группе контроля, в которой дети не получали профилактических мероприятий, направленных на борьбу с ОРВИ во время эпидемии гриппа. Следует отметить, что за 14 дней, в течение которых пациенты основной группы орошали полость носа исследуемым препаратом, не заболел ни один ребенок, тогда как в контрольной группе заболеваемость ОРВИ составила 48%. В течение 3 мес исследования случаи ОРВИ в основной группе отмечались также гораздо реже (табл. 3). В период эпидемии гриппа из получавших терапию заболели вирусной инфекцией только 8% школьников, тогда как в группе детей, которые не были защищены какими-либо профилактическими методами, заболеваемость составила 62%, то есть отмечалось снижение заболеваемости ОРВИ в 7,8 раза.

Рис. Изменение степени обсемененности слизистой оболочки зева *S. pyogenes* в результате интраназального применения препарата фузафунгин

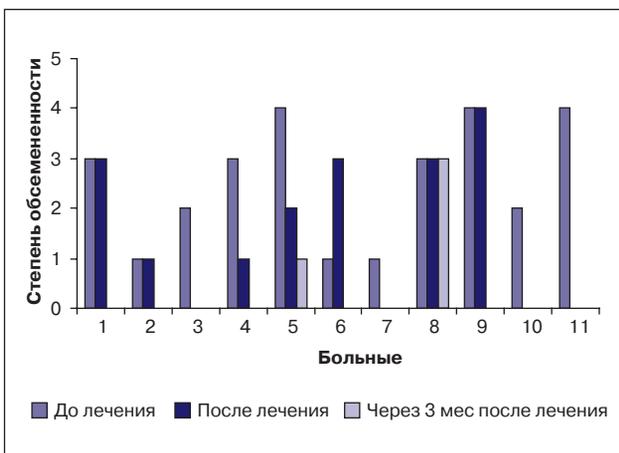


Таблица 3. Заболеваемость ОРИ в эпидемический и межэпидемический периоды (февраль–апрель 2008/2009 гг.)

Группа	Число детей, абс.	Общее число заболевших, абс. (%)	Больные с легкими и тяжелыми формами ОРИ, абс.	Пропущенные дни обучения (на 1 больного)
Контрольная группа	50	31 (62)	12/19	5,7 ± 0,9
Основная группа	50	4 (8)	4/0	3,9 ± 0,8*

Примечание.

* $p < 0,02$ — по сравнению с показателем в контрольной группе.

В основной группе течение ОРИ было легким в 100% случаев, в то время как у 61% заболевших пациентов контрольной группы оно было классифицировано как тяжелое. Об этом свидетельствуют и данные о числе пропущенных по болезни дней на одного больного в основной и контрольных группах (см. табл. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе клинического исследования (комплаентность пациентов составила 96%) по изучению эффективности топического антибактериального препарата фузафунгин выявлено положительное действие терапии на эрадикацию β-ГСА. Сразу после 14-дневного курса профилактической терапии препаратом число носителей β-ГСА снижалось в 1,6 раза, а через 3 мес — еще в 3,5 раза. Более того, интраназальное профилактическое применение фузафунгина сопровождалось санацией небных миндалин от *Candida albicans*. В результате курсового лечения фузафунгином происходило уменьшение числа пациентов, выделяющих золотистый стафилококк — в 1,5 раза (сразу после лечения) и в 2,3 раза через 3 мес

после окончания лечения. Положительные изменения в микробиоценозе глотки происходили на фоне увеличение количества *S. viridans* и *S. epidermidis*, что свидетельствует о замещении патогенных штаммов бактерий условно-патогенными микроорганизмами и указывает на восстановление микрофлоры глотки у детей с хроническим тонзиллитом. В течение 14 дней среди детей, получавших фузафунгин, не было отмечено ни одного случая ОРИ. В эпидемический и межэпидемический периоды (в течение 3 мес после курса лечения) заболеваемость ОРИ в этой группе детей была более чем в 7 раз ниже, чем у детей контрольной группы. Во всех случаях у детей основной группы течение ОРИ было легким. Число пропущенных дней по болезни на одного больного с ОРИ у пациентов с хроническим тонзиллитом было в 1,5 раза меньше, чем у детей, которые не получали профилактических средств. Таким образом, Биопарокс может быть надежным препаратом для плановой сезонной профилактики обострений хронического тонзиллита и предупреждения развития ОРИ у детей в эпидемический и межэпидемический периоды.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Богомильский М.Р., Гаращенко Т.И. и др. Бактериальные иммунокорректоры в практике и лечении патологии ЛОР-органов в группе часто болеющих / Материалы XVI съезда оториноларингологов РФ. Сочи, 2001. С. 348–354.
2. Брико Н.И. Клинико-эпидемиологические проявления и перспективы контроля стрептококковой (группы А) инфекции // Медицинская кафедра. 2006. № 2. С. 4–13.
3. Брико Н.И., Филатов Н.Н., Журавлев М.В. и др. Эпидемиологические закономерности скарлатины в последние годы // Микробиология, эпидемиология и иммунобиология. 2003. № 4. С. 67–72.
4. Гаращенко Т.И., Ильенко Л.И., Гаращенко М.В. и др. Профилактическое применение Имудона у часто и длительно болеющих школьников // Вопросы современной педиатрии. 2002. 1 (5). С. 27–30.
5. Жуховицкий В.Г. Бактериологическое обоснование рациональной антибактериальной терапии в оториноларингологии // Вестник оториноларингологии. 2004. № 1. С. 5–14.
6. Маркова Т.П., Лусс Л.В., Хорошилова Н.В. Практическое пособие по клинической иммунологии и аллергологии / Под ред. Р.М. Хаитова. М.: ТОРУС ПРЕСС, 2005. 176 с.
7. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М.: Боргес, 2002.
8. Фанта И.В. Эпидемиология ЛОР-заболеваемости в Санкт-Петербурге // Новости оториноларингологии и логопатологии. 2000. № 1. С. 76–78.
9. Dale R.C. Streptococcus pyogenes and the brain: living with the enemy // Rev. Neural. 2003. 37 (1). P. 92–99.
10. Heubi C., Shott S. PANDAS: pediatric autoimmune neuropsychiatry disorders associated with streptococcal infections — an uncommon, but important indication for tonsillectomy // Int.J. Pediatric. Otorhinolaryngol. 2003. 67 (8). P. 837–840.