



Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова

Эффективность препарата Флуимуцил (ацетилцистеин) при лечении острых респираторных заболеваний у часто болеющих детей

С.О. Ключников

Адрес для переписки: Сергей Олегович Ключников, clinika.dek@gmail.com

В ходе открытого рандомизированного исследования изучали эффективность препарата Флуимуцил 4%-ный раствор при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) у часто болеющих детей. Длительность применения препарата составила не менее семи дней. Эффективность терапии оценивали на основании клинических признаков (длительность лихорадки, кашля и других респираторных симптомов) в течение всего периода наблюдения при стационарном лечении, на первые, третьи и седьмые сутки при амбулаторном наблюдении. Как показали результаты исследования, в случае применения препарата Флуимуцил 4%-ный раствор наблюдается более легкое течение ОРВИ, уменьшается число случаев осложненного течения заболевания, требующих более длительного лечения, применения сильнодействующих препаратов. Кроме того, происходит существенное положительное изменение на уровне функции фагоцитирующих клеток.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, часто болеющие дети, ацетилцистеин

Введение

Согласно данным Федерального центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, ежегодная заболеваемость гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), занимающая ведущее место в структуре общей инфекционной заболеваемости, характеризуется стабильно высоким уровнем. Только с января по август 2010 г. в России было зарегистрировано 18 млн 186 тыс. 278 случаев ОРВИ, причем 12 млн 219 тыс. 811 случаев среди детей. Очевидно, что каждый педиатр практически

ежедневно сталкивается с проблемой лечения и профилактики ОРВИ.

Удельный вес ОРВИ в диспансерной группе часто болеющих детей (ЧБД) достигает 47–75% всех случаев ОРВИ, зарегистрированных в детской популяции. То есть более половины всех острых респираторных заболеваний у детей приходится именно на группу часто болеющих.

По мнению ведущих отечественных специалистов [1–3], повторные респираторные заболевания у детей обычно приводят к нару-

шению функционирования многих систем, в том числе к угнетению функциональной активности иммунной системы с последующим формированием ее дисбаланса и порочного круга заболеваний. По нашему мнению, это не круг, а спираль, когда при каждом последующем респираторном заболевании затрачивается более значительный ресурс организма ребенка. Как следствие – истощение организма и срыв адаптационных и регуляторных механизмов. Необходимо учитывать и то, что сама по себе медикаментозная терапия вносит существенную лепту в закручивание этой спирали. Например, развитию иммуносупрессии способствует частое использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и антибиотиков. В условиях повсеместной и агрессивной с точки зрения назначения лекарственных препаратов врачебной тактики ведения детей с респираторными заболеваниями данный аспект приобретает особую значимость. Чрезвычайно актуален вопрос оптимизации программ лечения респираторных заболеваний у ЧБД, что требует аргументированного подхода к выбору препаратов, эффективность которых доказана в ходе клинических исследований. Изучению эффективности препарата Флуимуцил 4%-ный раствор при ОРВИ у ЧБД посвящена настоящая работа.



Выбор препарата: Флуимуцил 4%-ный раствор

Проблема выбора препаратов, особенно безрецептурных, приводит в замешательство не только пациента, но и врача. Что касается симптоматической терапии ОРВИ и гриппа, зарегистрированы десятки препаратов для лечения каждого симптома. Так, на сегодняшний день в России зарегистрированы и разрешены к применению около 100 препаратов для лечения острого ринита, в состав которых входят вещества от ксилометазолина до антибиотиков, глюкокортикостероиды (ГКС) и их различные комбинации. Важно, что сайд-эффекты многих лекарственных средств не столь безобидны. Например, наряду с альфа-адреностимулирующим эффектом и устранением отека слизистой оболочки носа частое и длительное применение деконгестантов ксилометазолина и оксиметазолина способно приводить к раздражению и/или сухости слизистой оболочки носоглотки, жжению, парестезии и гиперсекреции, чиханию, временной потере обоняния и развитию медикаментозного ринита. Кроме того, являясь симптоматическими препаратами, они не влияют на гиперпродукцию слизи.

Псевдоэфедрин и фенилэфрин также относятся к популярной группе деконгестантов, механизм действия которых заключается в опосредованном стимулировании альфа-адренорецепторов. Эти препараты часто входят в состав различных комбинаций из антибиотиков и ГКС. Кроме того, фенилэфрин оказывает стимулирующее воздействие на центральную нервную систему (возбудимость). При частом и длительном применении может развиваться медикаментозный ринит. При этом псевдоэфедрин и фенилэфрин не влияют на гиперпродукцию слизи.

Рациональная терапия риносинуситов (в частности, острого ринита) должна быть направлена не только на устранение отека слизистой оболочки носа, но и на очищение носовых ходов и пазух. Это предполагает проведение муколитической терапии.

Перечень муколитических препаратов, официально зарегистрированных Минздравом России [4], насчитывает три десятка различных лекарственных форм. Особое место среди них занимает ацетилцистеин. Согласно анатомической терапевтической и химической классификационной системе Всемирной организации здравоохранения (АТХ-классификации) ацетилцистеин – R05CB01, (S)-2-acetamido-3-sulfanylpropanoic acid – представляет собой производное природной аминокислоты L-цистеина и является муколитиком прямого действия, который разжижает мокроту и облегчает ее отделение. В подгруппе муколитиков препараты N-ацетилцистеина обладают самым быстрым действием за счет прямого воздействия на структуру слизи.

Среди препаратов на основе ацетилцистеина популярен Флуимуцил, который оказывает как мукоурегирующее действие, увеличивая продукцию сиаломуцинов бокаловидными клетками, так и мукокинетическое, активируя непосредственно реснитчатый эпителий – важнейший компонент процесса санации дыхательных путей. Кроме того, Флуимуцил снижает способность микроорганизмов колонизироваться на поверхности слизистой оболочки дыхательных путей, оказывая антиадгезивное действие. Хорошо изучены его свойства как универсального антидота. Препарат уменьшает интоксикацию и является официально зарегистрированным антидотом во всем мире при отравлениях парацетамолом, что приобретает особую значимость в условиях неконтролируемого приема жаропонижающих средств на основе парацетамола (парацетамол входит в состав более 80 торговых наименований). Доказанные антиоксидантные свойства Флуимуцила реализуются двумя путями – за счет свободной тиольной группы (-SH), которая вступает в непосредственное взаимодействие и нейтрализует цитотоксическое воздействие метаболитов воспаления, а также за счет увеличения внутриклеточ-

ного синтеза глутатиона из освобождающегося L-цистеина, являющегося важнейшим фактором защиты от экзо- и эндогенных токсинов [5].

Противовоспалительный эффект ацетилцистеина *in vitro* определяется ингибированием экспрессии рецептора ICAM1 и высвобождения интерлейкина-8 из клеток эндотелия, бронхиального эпителия и эпителия слизистой оболочки верхних дыхательных путей [6].

Важным критерием выбора препарата является его безопасность. Так, N-ацетилцистеин в терапии ОРВИ и инфекции нижних дыхательных путей у детей без хронической бронхолегочной патологии характеризуется высоким уровнем безопасности, что подтверждено в 20 исследованиях, охватывающих 1089 пациентов (дети от двух месяцев до 13 лет). Причем девять из 20 исследований были рандомизированными клиническими исследованиями. При этом среди лекарственных препаратов при лечении ОРВИ у детей только эффективность муколитических средств доказана в плацебоконтролируемых исследованиях [7, 8]. Высокий профиль безопасности и широкая палитра эффектов стали основными факторами при выборе препарата для терапии ОРВИ у ЧБД. Однако не все механизмы действия ацетилцистеина (Флуимуцила) остаются однозначно изученными. В настоящем исследовании мы попытались не только подтвердить клиническую эффективность детской лекарственной формы Флуимуцила 4%-ного раствора, но и изучить его влияние на ряд метаболических процессов на клеточном уровне.

Материал и методы исследования

К категории ЧБД были отнесены дети, которые не только соответствовали критериям В.Ю. Альбицкого и А.А. Баранова [9], но также имели значения инфекционного индекса выше 1,1.

Согласно дизайну открытого рандомизированного исследования под нашим наблюдением находилось 100 ЧБД:

недуга



- ✓ первая (основная) группа – 60 пациентов в возрасте от трех до 15 лет, получавших Флуимуцил 4%-ный раствор;
- ✓ вторая группа (группа сравнения) – 40 пациентов в возрасте от трех до 15 лет, не получавших Флуимуцил 4%-ный раствор.

Распределение ЧБД на основную группу и группу сравнения осуществлялось случайным образом при соответствующем информированном согласии родителей. Первая группа была поровну (по 30 детей) разделена на подгруппы 1а (дети дошкольного возраста) и 1б (дети школьного возраста). Аналогично была разделена вторая группа: подгруппа 2а – 20 детей дошкольного возраста и подгруппа 2б – 20 детей школьного возраста.

Длительность применения препарата Флуимуцил 4%-ный раствор составила не менее семи дней. Эффективность терапии оценивали на основании клинических признаков (длительность лихорадки, кашля и других респираторных симптомов) в течение всего периода наблюдения при стационарном лечении, на первые, третьи и седьмые сутки при амбулаторном наблюдении.

Из исследования исключались пациенты:

- ✓ потребовавшие назначения антибиотиков, системных или ингаляционных ГКС;
- ✓ по каким-либо причинам прервавшие лечение препаратом Флуимуцил 4%-ный раствор;
- ✓ с гиперчувствительностью к препарату Флуимуцил 4%-ный раствор, компонентам или препаратам неотложной терапии.

Наряду с клиническим наблюдением были проведены исследования продукции фагоцитами активных форм кислорода (АФК) – главного продукта жизнедеятельности этих клеток, оказывающих более мощное прямое противомикробное действие по сравнению с интерферонами [10, 11]. Для оценки функционально-метаболической активности моноцитов и гранулоцитов в гепаринизированной цельной крови использовали метод burst test, позволяю-

щий количественно определить число клеток, подвергшихся «оксидативному взрыву» при инкубации с хемотаксическим пептидом N-формил-MetLeuPhe (fMLP) до и после окончания терапии препаратом Флуимуцил 4%-ный раствор.

За детьми всех групп вели катамнестическое наблюдение в течение двух месяцев.

Результаты и их обсуждение

Чтобы определить реальную нагрузку лекарственными средствами у ЧБД в течение последнего года до настоящего заболевания, был проведен дополнительный сбор анамнестических данных (в том числе по материалам поликлинических выписок и амбулаторных карт). Анализировались сведения о применявшихся лекарственных препаратах. Однако, как известно, значительная часть родителей использует лекарственные средства без согласования с участковым педиатром, ориентируясь на собственные знания или рекомендации при покупке препаратов в аптеках.

Нами установлено, что родители и/или участковые врачи чрезмерно увлекаются не только иммуномодуляторами, но и такими лекарственными средствами, как НПВП, антибиотики и витамины. Мы не нашли ни одного ребенка (как в амбулаторных условиях, так и в стационаре), в анамнезе которого за последний год не было бы случая лечения ОРВИ без антибиотиков и иммуномодуляторов. Особое внимание необходимо обратить на тот факт, что более 30% родителей (практически в каждом третьем случае – 36 детей из 100) не знали, например, об иммуномодулирующих свойствах применявшихся препаратов, назначенных педиатром. И наоборот, порядка 20% родителей (19 детей из 100) были уверены в наличии таковых, несмотря на отсутствие официальной информации (согласно инструкции по применению препарата) об этом свойстве. Не поддается точному анализу приверженность терапии ОРВИ симптоматическими препаратами

в амбулаторных условиях. В подавляющем большинстве случаев родители не могли указать также четких доз и сроков применения лекарственных средств.

Наш клинический опыт и материалы проведенного анализа позволяют утверждать, что нерациональная и агрессивная медикаментозная терапия, предшествующая настоящему ОРВИ и/или применявшаяся в амбулаторных условиях, усугубляет течение болезни. Это проявляется в меньшей эффективности применяемых лекарственных препаратов (например, жаропонижающих), увеличении сроков болезни, риска развития осложнений, экономических затрат и др.

Основной диагноз у обследованных ЧБД всех групп был ОРВИ. При последующем наблюдении за детьми были диагностированы различные осложнения основного заболевания и ряд сопутствующих нозологических форм (табл. 1). Как видно из табл. 1, дети в обеих группах по возникшим осложнениям ОРВИ и сопутствующим нозологическим формам были идентичны. Индивидуальный анализ показал, что у детей дошкольного возраста по сравнению со школьниками в 3 раза чаще встречались такие состояния, как острый катаральный отит, и в 1,5–2 раза – аденовирусная инфекция и хронический аденоидит. Это полностью соответствует возрастной специфике заболеваний ЛОР-органов у детей.

Начало ОРВИ у детей в обеих группах развивалось классически в виде острого заболевания с подъемом температуры до фебрильных цифр, катаральных явлений в ротоглотке или с постепенным началом без выраженной лихорадки с незначительными катаральными явлениями (гиперемия ротоглотки, ринит). Лихорадка была у 41 (82%) дошкольника и у 38 (76%) школьников. В большинстве случаев длительность лихорадки не превышала трех суток. Однако у 9 детей первой группы и у 7 детей второй группы именно длительная лихорадка (трое суток и более) стала причиной госпи-



тализации в стационар. Из числа госпитализированных детей пневмония диагностирована в одном случае в первой группе, в трех случаях во второй группе, что стало причиной исключения этих детей из последующего наблюдения.

Различий между группами не было и по таким симптомам, как затруднение носового дыхания, гиперемия в ротоглотке, наличие хрипов в легких. Тем не менее некоторая возрастная специфика имела место. Затруднение носового дыхания наблюдалось у всех 50 детей дошкольного возраста (100% случаев – суммарно подгруппы 1а и 2а) и у 46 детей школьного возраста (92% случаев – суммарно подгруппы 1б и 2б). Гиперемия в ротоглотке выявлялась в 100% случаев во всех группах. В легких выслушивалось жесткое дыхание у 44 (88%) дошкольников и 40 (80%) школьников обеих групп, проводные хрипы выслушивались в 39 (78%) и 34 (68%) случаях, свистящие хрипы – в 9 (18%) и 8 (16%) случаях соответственно (табл. 1). Все наблюдаемые ЧБД с ОРВИ как в амбулаторных условиях, так и в стационаре получали только симптоматическую терапию. С учетом индивидуальных особенностей детей и течения заболеваний применялись жаропонижающие средства (препараты парацетамола или ибупрофена), симптоматические препараты (капли в нос или уши) и физиотерапевтические процедуры (независимо от остроты процесса).

У ЧБД, не получавших Флуимуцил 4%-ный раствор, через семь дней от начала ОРВИ отмечалось больше случаев с критериями исключения, такими как развитие осложнений, необходимость применения антибактериальных препаратов, системных или ингаляционных ГКС. Уменьшение числа детей с более тяжелым течением ОРВИ и соответственно снижение количества применяемых лекарственных средств в определенной мере можно трактовать как положительный эффект терапии препаратом Флуимуцил (табл. 2).

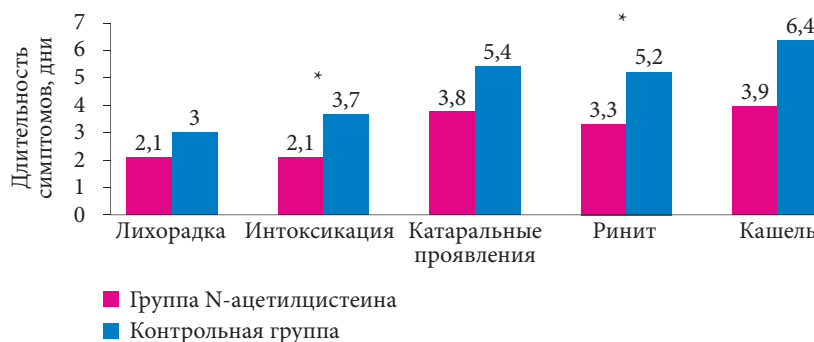
Эффективность терапии у детей оценивали на основании анализа

Таблица 1. Осложнения основного заболевания и сопутствующие нозологические формы, выявленные при обследовании

Нозология	Группа	
	N-ацетилцистеин, (n = 60), %	контрольная (n = 40), %
ОРВИ	100	100
Острый катаральный отит	23,3	27,5
Назофарингит	20,0	17,5
Аденовирусная инфекция	18,3	25,0
Острый бронхит	28,3	30,0
Обструктивный синдром	21,7	17,5
Обострение герпетической инфекции	15,0	17,5
Рецидивирующий отит	15,0	10,0
Хронический тонзиллит	18,3	17,5
Хронический аденоидит	16,7	15,0

Таблица 2. Число детей в обследуемых группах

Число детей	Группа	
	N-ацетилцистеин, абс. (%)	контрольная, абс. (%)
Исходно	60	40
Соответствующих критериям включения через семь дней от начала ОРВИ	50 (83,3)	24 (60)



* Различия между группами достоверны ($p < 0,05$).

Рисунок. Длительность симптомов ОРВИ у часто болеющих детей

динамики клинических симптомов основного заболевания и его осложнений – купирования признаков интоксикации, катаральных, а также локальных симптомов, нормализации аппетита и сна (см. рисунок). Как видно из рисунка, характер течения ОРВИ у ЧБД, получавших Флуимуцил, отличался от такового у детей группы сравнения. Так, длительность лихорадки в первой группе была практически в 1,5 раза меньше, чем во второй. Длительность катаральных явлений также была

меньше (в 1,4 раза). Однако приходится признать, что статистически достоверных различий по этим признакам между группами не выявлено ($p > 0,05$). На наш взгляд, это объясняется значительной индивидуальной вариабельностью клинических признаков.

У 13 (21,7%) детей основной группы на 2–3-й день терапии отмечался повторный подъем температуры. Температурная реакция не превышала 38°C и расценивалась как индивидуальная особенность детей. У 7 (11,7%) пациентов



по данным анамнеза при развитии любого ОРВИ наблюдалась длительная температурная реакция (10–14 дней) в пределах 37,3–38,0 °С. У троих детей (двое с судорожным синдромом в анамнезе) неадекватная температурная реакция могла быть следствием определенных обменных нарушений, обусловленных перинатальным гипоксически-травматическим поражением центральной нервной системы и индивидуальными особенностями центров терморегуляции. В группах сравнения (подгруппы 2а и 2б) складывалась аналогичная ситуация: у 10 (18,3%) пациентов зарегистрирован повторный подъем температуры. При этом во второй группе остаточные гипоксические проявления отмечались у 6 (15%) больных. Наибольшие и статистически достоверные различия в течении ОРВИ выявлены при анализе длительности симптомов интоксикации, кашля и ринита. На рисунке видно, что длительность ринита и кашля у детей были меньше в 1,57 и 1,64 раза ($p > 0,05$). Очевидно, что муколитический препарат проявлял ряд описанных ранее дополнительных свойств (мукокинетическое, антиадгезивное, антиоксидантное и др.) [12, 13], положительно влиявших на течение ОРВИ у ЧБД.

На внедрение возбудителя организм отвечает сложной системой защитно-приспособительных ре-

акций, в том числе иммунных, направленных на ограничение его репродукции и последующую элиминацию, а в конечном итоге на полное восстановление возникающих структурно-функциональных нарушений [14–16]. В системе защитно-приспособительных реакций организма фагоцитозу как одному из ведущих звеньев иммунной системы уделяется особое внимание. Современные научные данные свидетельствуют о том, что одной из важнейших функций фагоцитирующих клеток является продукция интерлейкинов, что способствует формированию специфической иммунной реакции. Фагоциты активно реагируют на разнообразные сигналы о дестабилизации внутренней среды. Решающее значение в предупреждении инфекции имеет наличие на поверхности слизистых оболочек секреторного иммуноглобулина (Ig) А, при дефиците которого повышается проницаемость слизистой оболочки. Предполагается, что секреторный IgА модулирует выработку медиаторов воспаления, влияя на активность протеинкиназы С, участвует в регуляции респираторного взрыва.

В основе респираторного (кислородного) взрыва лежит резкое повышение образования никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ) в клетке в результате активации ферментативных ре-

акций. Интенсивно продуцируемые при этом активные формы кислорода оказывают выраженное биоцидное действие. Данный мощный цитоксический эффект АФК необходим организму для быстрого уничтожения чужеродных организмов, однако неконтролируемый процесс образования свободных радикалов может приводить к необратимым повреждениям клеток в тканях. Под влиянием избытка АФК происходит торможение различных ресничек респираторного эпителия. Не исключены и значительные метаболические нарушения, повреждение тканей, что нередко определяет тяжесть инфекционного заболевания. Таким образом, вследствие неконтролируемой активации фагоцитов могут развиваться разрушительные процессы в тканях, что предупреждается или регулируется различными многоступенчатыми механизмами антиоксидантной системы.

Существенную роль в сдерживании генерации свободных радикалов играют защитная глутатионовая система организма и глутатион-зависимые ферменты. Глутатион участвует в процессах детоксикации организма и защите слизистых оболочек от различных повреждений. Предшественником глутатиона считается аминокислота цистеин, образующаяся в печени при распаде ацетилцистеина, что и обес-

Таблица 3. Значения уровней АФК в моноцитах и гранулоцитах у детей

Исходно			Динамика		
спонтанный уровень (у.е.)	индуцированный fMLP (у.е.)	индекс активации	спонтанный уровень (у.е.)	индуцированный fMLP (у.е.)	индекс активации
<i>моноциты</i>					
0,74 ± 0,29	2,79 ± 1,02* p < 0,01	3,77 ± 0,93	0,90 ± 0,28	5,19 ± 1,16	5,77 ± 0,30* p < 0,01
0,77 ± 0,34	2,76 ± 1,14* p < 0,05	3,58 ± 1,02	0,82 ± 0,32	2,90 ± 1,28	3,54 ± 0,68** p < 0,001
<i>гранулоциты</i>					
6,83 ± 2,32	11,79 ± 4,12* p < 0,02	1,73 ± 0,59	13,86 ± 2,03* p < 0,01	21,82 ± 3,04	1,57 ± 0,29
6,45 ± 3,04	11,67 ± 4,69* p < 0,05	1,81 ± 0,67	9,15 ± 2,12* p > 0,05	14,15 ± 5,13	1,55 ± 0,39

* Различия достоверны по сравнению с исходными значениями.

** Различия между группами достоверны.



печивает не прямое антиоксидантное действие препарата. В то же время его прямое антиоксидантное действие обеспечивается наличием свободной тиольной группы, взаимодействующей с электрофильными группами свободных радикалов и реактивных метаболитов кислорода. У ЧБД наблюдается напряженность процессов иммунного реагирования и нарушение межклеточных взаимодействий, что подтверждается изменением показателей местной специфической и неспецифической резистентности и проявляется в снижении уровня комплемента, лизоцима, IgG, IgM, секреторного IgA и дисфункции фагоцитоза. Установлено, что рецидивирующие и хронические и респираторные заболевания отрицательно влияют на биоцидные свойства фагоцитов, снижая антимикробный потенциал и способствуя истощению наиболее чувствительных систем. Учитывая эти факты, в нашей работе было изучено влияние препарата Флуимуцил на продукцию АФК в фагоцитах в процессе респираторного взрыва. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что эффективность фагоцитоза в гранулоцитах и моноцитах характеризуется колоссальными индивидуальными различиями, определяя составляющие, в значительной степени так называемую иммунологическую индивидуальность, что полностью согласуется с современной теорией прайминга фагоцитов. В соответствии с этой теорией значение имеет не только количество фагоцитирующих клеток в кровотоке и тканях, их способность захватывать и «переваривать» патогены, но и конкретное пороговое значение, при котором включаются эффекторный механизмы киллинга, то есть лавинообразно нарастающая продукция АФК. Чем активнее фагоцит, чем раньше он начнет массивную продукцию АФК, тем меньше вероятность генерализации инфекции. Поэтому было выделено состояние фагоцитов, при котором эти клетки на минимальное воздейст-

вие дают максимальный ответ – прайминг [11]. Исходно в моноцитах ЧБД нами обнаружены значительные индивидуальные колебания как спонтанной, так и fMLP-индуцированной продукции АФК. В частности, при средней величине спонтанной продукции АФК у дошкольников 0,29 у.е. и у школьников 0,34 у.е. ошибка средней составила от 39 до 44%. Величина индекса активации (соотношение АФКfMLP/АФКспонт) также значительно варьировала – от 25 до 29% и не зависела от возраста обследованных детей. При этом индивидуальный анализ показал, что наиболее низкие показатели спонтанной и индуцированной продукции АФК характерны для ЧБД, у которых в течение последнего года наблюдалось обострение хронической вирусной инфекции и/или неоднократно проводились курсы антибиотикотерапии. Однако статистически значимых различий не выявлено вследствие больших величин вариаций измеряемых показателей. Это согласуется с результатами исследований Е.Г. Гайнановой [17], показавшей снижение уровня продукции АФК в фагоцитах у пациентов при обострении герпесвирусной инфекции. В гранулоцитах средние значения спонтанного уровня продукции АФК составили от $6,83 \pm 2,32$ у.е. в первой группе, $6,45 \pm 3,04$ у.е. – во второй, а индекс (коэффициент) активации варьировал от $1,73 \pm 0,59$ до $1,81 \pm 0,67$ соответственно (табл. 3). Отметим, что и для этого типа клеток были характерны значительные индивидуальные колебания – от 34 до 47% от средних величин для каждой группы. Однако какой-либо четкой зависимости между показателями, возрастными или клиническими особенностями не выявлено. Тем не менее изменения уровней спонтанной и индуцированной продукции АФК в определенной степени могут быть следствием как истощения ресурса клеток, так и формирующего у ЧБД, в том числе под влиянием разнообразных лекарственных препаратов,

дисбаланса в сложном многокомпонентном процессе фагоцитарных реакций.

После проведенной терапии у ЧБД, как получавших, так и не получавших Флуимуцил, в моноцитах практически не изменилась спонтанная продукция АФК (табл. 3). Однако индекс активации значительно увеличился до $5,77 \pm 0,30$ в первой группе при сопоставлении как с исходными показателями ($p < 0,01$), так и с данными у детей в группе сравнения – $3,54 \pm 0,68$ через семь дней от начала лечения ($p < 0,001$). В группе сравнения данный индекс также несколько повышался, но эти изменения у ЧБД, не получавших Флуимуцил, были статистически недостоверны ($p > 0,05$). Для гранулоцитов принципиальным было значительное увеличение спонтанного уровня продукции АФК, достигнутого на фоне терапии Флуимуцилом двукратного увеличения – $13,86 \pm 2,03$ у.е. ($p < 0,01$). Они достоверно отличались от соответствующих показателей в группе сравнения – $9,15 \pm 2,12$ у.е. ($p < 0,05$). Индекс стимуляции остался практически без изменений (1,57) скорее всего вследствие исходного значительного истощения внутренних запасов клеток у данной категории детей. Приведенные данные свидетельствуют о том, что препарат Флуимуцил действительно влияет на внутриклеточные процессы, восстанавливая их ресурс и повышая продукцию активных форм кислорода, необходимых для полноценного фагоцитоза.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при использовании препарата Флуимуцил 4%-ный раствор:

- ✓ наблюдается более легкое течение ОРВИ у ЧБД как дошкольного, так и школьного возраста, что подтверждается уменьшением основных симптомов ОРВИ – длительности и выраженности лихорадки, симптомов интоксикации, катаральных явлений, а также проявлений ринита и кашля;

недуга



- ✓ уменьшается число случаев осложненного течения ОРВИ, требующих более длительного лечения, применения сильнодействующих препаратов, в том числе антибиотиков и гормонов, а также госпитализации детей;
- ✓ происходит существенное положительное изменение на уровне функции фагоцитирующих

клеток, характеризующееся достоверным увеличением индекса активации в моноцитах и значительным возрастанием спонтанного уровня продукции активных форм кислорода в гранулоцитах. Одним из возможных объяснений подобных изменений может быть нормализация или стабилизация окислительно-восстановитель-

ных процессов в ответ на антиоксидантные эффекты ацетилцистеина как за счет наличия тиоловых групп, так и за счет процессов восстановления глутатиона.

Между тем необходимы более детальные исследования влияния ацетилцистеина на механизмы функционирования различных типов фагоцитирующих клеток. *

Литература

1. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Чебуркин А.В., Захарова И.Н. Часто и длительно болеющие дети: современные возможности иммунореабилитации: руководство для врачей. М.: Контимед, 2001.
2. Тимченко В.Н., Чернова Т.М. Современные методы профилактики гриппа // Терра Медика. 2005. № 4. С. 14–18.
3. Романцов М.Г. Рациональная фармакотерапия часто болеющих детей: пособие для врачей. СПб., 2006.
4. www.grls.rosminzdrav.ru.
5. Г.А. Самсыгина. Часто болеющие дети: проблема патогенеза, диагностики и терапии // Практика педиатра. 2005. № 12. С. 38–43.
6. Radomska-Lesniewska D.M., Sadowska A.M., Van Overveld F.J. et al. Influence of N-acetylcysteine on ICAM-1 expression and IL-8 release from endothelial and epithelial cells // J/ Physiol/ Pharmacol. 2006. Vol. 57. Suppl. 4. P. 325–334.
7. Grandjean E.M., Berthet P., Ruffmann R., Leuenberger P. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials // Clin. Ther. 2000. Vol. 22. № 2. P. 209–221.
8. Poole P.J., Black P.N. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review // BMJ. 2001. Vol. 322. № 7297. P. 1271–1274.
9. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Камаев И.А. Часто болеющие дети. Н. Новгород, 2003.
10. Roitt I.M., Brostoff J., Male D.K. 1996. Immunology, 4th ed. Gower Medical Publishing Ltd, London.
11. Клебанов Г.И., Владимиров Ю.А. Клеточные механизмы прайминга и активации фагоцитов // Успехи современной биологии. 1999. Т. 119. № 5. С. 461–474.
12. Самсыгина Т.Л., Казюкова Т.В., Выхристюк О.В. и др. Применение препарата ацетилцистеин в терапии острых и хронических заболеваний дыхательных путей у детей // Педиатрия. 1995. № 3. С. 76.
13. Балясинская Г.Л., Минасян В.С., Качкаева Е.Д. Опыт применения ринофлуимуцила и флуимуцила-антибиотика при лечении синуситов у детей. Актуальные вопросы оториноларингологии детского возраста и фармакотерапия болезней ЛОР-органов. Сборник трудов сотрудников кафедры. М., 2001.
14. Булыгин Г.В., Казакова Г.Н., Каспаров Э.В. Особенности структурно-метаболических параметров Т- и В-лимфоцитов здорового человека и при некоторых патологических состояниях. Красноярск: Сибирь, 1998.
15. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. Инфекционные болезни и эпидемиология. Учебник. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004.
16. Исаков В.А. Клинико-патогенетические аспекты тяжелого гриппа // Аллергология и иммунология. 2002. Т. 3. № 1. С. 136–144.
17. Гайнанова Е.Г. Клинико-иммунологические особенности и обоснование терапии варицелла-зостер герпесвирусной инфекции рекомбинантным гамма-интерфероном: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2012.

Efficacy of Fluimucil (acetylcysteine) in treatment of acute respiratory diseases in sickly children

S.O. Klyuchnikov

Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Sergey Olegovich Klyuchnikov, clinika.dek@gmail.com

An open randomized study on efficacy of Fluimucil 4% solution was conducted in sickly children with acute respiratory viral infections (ARVI). The drug was administered for at least seven days. Efficacy of therapy was assessed by analyzing clinical signs (fever duration, coughing and other respiratory symptoms) checked in patients during the whole period of hospital stay as well as on day 1, 3 and 7 under outpatient observation. Results of the study revealed that patients treated with Fluimucil 4% solution had ameliorated course of ARVI, reduced incidence rate of complicated course of disease that resulted in prolonged administration of highly potent drugs. Moreover, function of phagocytic cells was noted to be substantially improved.

Key words: acute respiratory viral infections, sickly children, acetylcysteine