

ПРОФИЛАКТИКА ОРИ В ДЕТСКИХ ОРГАНИЗОВАННЫХ КОЛЛЕКТИВАХ

*Красноруцкая О.Н., Зуйкова А.А., Болотских В.И., Бугримов Д.Ю.,
Филатов О.Ю., Кашаева О.В., Лядов Д.В., Климович А.А.*

**ГБОУ ВПО «ВГМА» Н.Н. Бурденко» кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики, НИИ экспериментальной биологии и медицины ВГМА им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж
ГБОУ ВПО «МГМСУ» кафедра патологической физиологии лечебного факультета г. Москва**

Острые респираторные вирусные инфекции и заболевания остаются одной из самых актуальных проблем здравоохранения во всем мире. Стабильно высокий уровень заболеваемости ОРИ сохраняется в настоящее время среди всех возрастных групп населения. Около 70% этих инфекций поражают верхние дыхательные пути, лимфоэпителиальное кольцо, вызывают воспаление среднего уха, придаточных пазух. В результате ОРИ формируются гиперсенсibilизация, аллергические состояния. У детей с предрасположенностью к аллергии или атопии ОРИ нередко сопровождаются обструкцией дыхательных путей (крупом, обструктивным бронхитом). В 20–30% случаев течение ОРИ осложняется пневмонией либо обострением хронических заболеваний легких, сердечно-сосудистой системы и почек. Частые и особенно тяжело протекающие ОРИ, следующие одно за другим, оказывают на организм ребенка негативное воздействие, способствуя снижению функциональной активности иммунитета, важными составляющими которого являются фагоцитарная система и интерферогенез. Таким образом, наиболее актуальным на сегодняшний день является разработка профилактических программ, направленных на повышение сопротивляемости организма ребенка, повышения иммунорезистентности часто болеющих детей к наиболее распространенным инфекциям, улучшения качества здоровья детей в целом. Особое значение в программах сезонной неспецифической профилактики ОРИ придается иммуномодулирующим средствам. В настоящее время интересным препаратом этой группы является Деринат.

Целью настоящего исследования явилось разработать профилактическую программу и оценить эффективность и безопасность применения в ней препарата Деринат у детей организованных коллективов.

Деринат (компания-производитель ЗАО «ФП «Техномедсервис», Россия) относится к группе иммуномодуляторов, активизирующих клеточный и гуморальный иммунитет, имеет природное происхождение. В отличие от синтетических препаратов, обладает более мягким и естественным действием на организм. Оптимизирует специфические реакции против грибковой, вирусной и бактериальной инфекции. Представляет собой стерильный 0,25%-ный раствор натриевой соли высокоочищенной деполимеризованной (т.е. расщепленной на отдельные составляющие – дезоксирибонуклеотиды) низкомолекулярной нативной (естественной) дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК).

Деринат содержит нуклеотидный мотив цитозин-гуанин (CG), сходный с таковым у большинства бактерий и вирусов. Рецепторы, воспринимающие этот мотив, содержатся в дендритных клетках, макрофагах, В-лимфоцитах. Они называются Толл-подобные рецепторы 9 типа. Клетки, несущие этот рецептор воспринимают нуклеотидный мотив CG дерината за бактериальную агрессию и отвечают на неё развёрнутым иммунным ответом в виде усиления фагоцитоза макрофагами, синтеза ими IFN α и β , окиси азота, фактора некроза опухоли α , активирующего нейтрофилы. Стимуляция TLR 9 макрофагов, а также их стимуляция IFN γ , приводит к активации трёх уровней противовирусного макрофагального ответа:

Фагоцитоз вирусов и вирус инфицированных клеток

Киллинг инфицированных клеток

Продукция противовирусных молекул: TNF α , окись азота, IFN α

Стимуляция толл-подобных рецепторов в дендритных клетках повышает их способность влиять на дифференцировку Т-хелперов, в сторону образования Т-хелперов 2-го типа (Th2)/ Под влиянием Th 2 происходит дифференцировка В-лимфоцитов в плазматические клетки, секретирующие Ig G2, IgG4, IgM. Таким образом стимуляция деринатом толл-рецепторов 9 типа иммунокомпетентных клеток приводит к активации клеточного и гуморального иммунитета.

В двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах эффективности и безопасности иммуномодулирующего препарата Деринат при профилактике ОРВИ и ОРЗ у детей (IV фаза) и повышения иммунорезистентности часто болеющих детей в организационных коллективах с сентября 2011 года по апрель 2012 г были включены 120 детей в возрасте от 2 до 7 лет здоровые и часто болеющие. Исследование проводится на базе МДОУ «Детский сад общеразвивающего вида №46» г Воронежа в соответствии с Правилами проведения качественных клинических испытаний в РФ и Европейскими Предписаниями о GCP [1]. Продолжительность профилактической программы составляет 8 месяцев.

После подписания формы информированного согласия законным представителем ребенка на участие в клиническом исследовании было проведено начальное обследование ребенка, включающее оценку состояния здоровья, сбор анамнеза, анализ посещения детского учреждения, взятие мазка из зева и носа на патологическую флору. При соответствии критериям включения и отсутствии критериев

исключения – табл.№1 методом случайной выборки ребенок был включен в одну из групп (согласно списку рандомизации).

Критериями эффективности проводимой профилактической программы является отсутствие клинических проявлений сезонного заболевания, результаты динамических лабораторных исследований. Профилактическая эффективность препарата оценивалась на основании отсутствия или уменьшения числа возникновения и длительности повторных инфекций, определения индекса $I = P1/P2$ и коэффициента $E = (P1-P2/P1) \times 100$ профилактической эффективности, где P1 — частота заболеваемости группе, получающей плацебо, гриппферон, интерферон, P2 частота заболеваемости в группе детей, получавших Деринат. Безопасность применения препарата оценивается путем динамического наблюдения за детьми, а также наличия нежелательных явлений и их характера.

Таблица №1 - Критерии отбора детей, принимающих участие в исследовании

Критерии включения:	Критерии исключения:
1. Пациенты в возрасте от 2 до 6 лет.	1. Поливалентная аллергия в анамнезе.
2. Отсутствие противовирусной и иммуномодулирующей терапии за 1 мес. до включения пациента в исследование.	2. Индивидуальная непереносимость.
3. Способность пациента или его законного представителя адекватно оценивать свое состояние.	3. Наличие заболеваний, требующих назначения противовирусной и иммуномодулирующей терапии.
4. Наличие информированного согласия законного представителя пациента на участие в исследовании.	4. Участие в каких-либо клинических исследованиях в течение предыдущего месяца.

В исследовании использовался метод стратификационной рандомизации, что обеспечило однородность выборок групп по всем основным признакам: возрасту, полу, частоте заболеваний за период исследования, фоновой патологии.

Группа 1 – 30 пациентов, которые ежедневно получали дезоксирибонуклеат натрия (Деринат, производитель ЗАО «ФП «Техномедсервис»», Россия) по 2 капли в каждый носовой ход 2 раза в день в течение 3 недель.

Группа 2 – 30 пациентов получали интраназальное закапывание интерферона альфа (Гриппферон, производитель Биотехнологическая компания ФИРН М) по 2 капли 2 раза в день в течение 3 недель.

Группа 3 – 30 пациентов получали интерферон лейкоцитарный человеческий жидкий по 2 капли в каждый носовой ход 2 раза в день в течение 3 недель.

Группа 4 (контрольная) – 30 пациентов получали плацебо в упаковке (стерильный 0,1% раствор натрия хлорида) идентичной препарату интраназально по 2 капли 2 раза в день в течение 3 недель.

Программа профилактики ОРВИ предполагает применение препарата Деринат, Гриппферон, Интерферон, плацебо по следующей схеме в течение 3 недель. Препараты ежедневно закапываются в носовые ходы по 2 кап 2 раза в день в течение 3 недель, затем делается перерыв на 4 недели и далее вновь повторяется 3-х недельный курс. В эпидемически неблагоприятный период препараты применяются по 2 кап. интраназально 4-6 раз в день.

Анализ посещаемости детьми детского сада представлен в таблице №2.

Таблица №2 - Посещаемость детьми детского сада за 2010, 2011 года

	2010 г.	2011 г.				
		текущий средний показатель	группа 1	группа 2	группа 3	группа 4
сентябрь	12,8	13,2***	14,2	12,9	12,8	12,9
октябрь	10,4	13,6***	14,8	13,1	13,1	10,2
ноябрь	10,2	13,8***	15,1*	13,3*	13,2*	10,1*
Среднее значение за осенний период	11,8	13,6***	14,7**	13,1**	13,0**	10,8**

Примечание: * - прогноз на ноябрь 2011 г. (критерий t – Стьюдента положительный), ** - среднее значение с учетом прогноза на ноябрь 2011 г., *** - суммарный по группам средний показатель для каждого месяца.

Таким образом, средний показатель посещаемости детей за первый осенний месяц 2011 г. в среднем вырос на 8%, чем за этот же период 2010 года, причем большую роль в этом сыграли дети из экспериментальной группы №1 (рост по сравнению с сентябрем 2010 года составил более 10%). Средняя посещаемость детей в остальных экспериментальных группах достоверно не отличалась от этого показателя в сентябре 2010 года.

В октябре 2011 года наблюдался значительный рост (от 8 до 12%) показателя средней посещаемости детей по всем экспериментальным группам (причем максимально – в 1 экспериментальной группе), кроме

группы №4, где, наоборот, отмечалось снижением этого показателя на 10%, что может свидетельствовать о начале сезонных заболеваний у детей.

Используя методы статистического прогнозирования (t-критерий Стьюдента положительный), удалось рассчитать среднюю посещаемость детей на ноябрь 2011 года: средняя посещаемость детей в детском саду должна повыситься на 14% (за счет 1-3 экспериментальных групп), причем в первой экспериментальной группе рост составит 15%, даже, несмотря на то, что в 4 группе детей рассчитана средняя посещаемость на уровне 10,1 (что ниже октябрьского показателя на 9%).

Исходя из этих данных можно сделать вывод, что применение иммуностропных препаратов в столь короткие сроки приводит к росту среднего посещения детей дошкольного образовательного учреждения, причем максимальный эффект: повышение показателя на 15% установлен в группе №1 (после применения «Дерината»). Тем самым можно говорить о повышении устойчивости организма ребенка к сезонным заболеваниям.

Все дети, включенные в исследование, в анамнезе страдали рецидивирующими бактериальными и вирусными инфекциями верхних дыхательных путей (не менее 2-3 раз за предыдущий год), кроме того, учитывалась и сопутствующая патология (рис. №1). Отдельно была выделена группа часто болеющих детей (не менее 3 раз за предыдущий год) количество которых составило 23 чел. (19,2%).



Рис. №1 Сопутствующая патология, выявленная при обследовании детей

Забор материала для микробиологического исследования проводился ватно-марлевыми тампонами с поверхности слизистой носа и глоточной миндалины утром после осмотра ребёнка до начала применения препаратов и по окончании первого цикла применения. Результаты первичного микробиологического исследования показали, что в подавляющем большинстве случаев во всех группах интенсивность роста *S.aureus* составила не более 10^4 КОЕ/мл. Аналогичная степень обсеменения отмечалась у *H.influenzae* и *Str.pneumoniae* во всех случаях. *K.pneumoniae* и *M.catarrhalis* во всех группах дали рост на уровне 10^5 - 10^6 КОЕ/мл. В значительном проценте случаев выявлены дисбиотические изменения за счёт высокого роста добавочной микрофлоры: среднепатогенные α -гемолитические стрептококки (*Str.suis*, *Str.mutans*, *Str.oralis* и др.) со степенью обсеменения более 10^4 КОЕ/мл были выделены у 73 (61%). У всех пациентов определялся низкий рост дрожжеподобных грибов рода *Candida* чувствительных к снижению pH секрета в носоглотке. Рост был получен у 17(15%) со степенью обсеменения не превышающей 10^3 КОЕ/мл. Полученные данные характерны для детской популяции в целом и очень широко распространены (определяются в посевах материала из носоглотки до 70% случаев) и далеко не каждый ребёнок имеет выраженную симптоматику воспалительного процесса, однако данные микроорганизмы имеют наибольшее разнообразие факторов патогенности и у большинства детей проявляются, как правило, частыми простудными заболеваниями.[2]. Определенный интерес вызывают полученные данные в ходе исследования по индигенной микрофлоре. Нормальная микрофлора носоглотки во всех группах была представлена α -гемолитическими стрептококками (*Str.salivarius*, *Str.mitis*, *Str.vestibularis*, *Str.faecium*, *Str.uberis*), нейссериями (*N.sicca*, *N.mucosa*, *N.lactamica*, *N.flava*, *N.subflava*) и некоторыми анаэробными бактериями (*Peptostreptococcus anaerobius*, *Prevotella melaninogenica*), однако, степень ее обсеменения составила в среднем 10^2 КОЕ/мл (норма - не ниже 104 КОЕ/мл) [3,6,7]. Данные результаты могут быть так же расценены как проявления дисбиоза и косвенно служить признаком наличия патологического процесса

в носоглотке. Индигенная микрофлора – это один из основных компонентов неспецифического иммунитета человека, что получило научное обоснование в феномене бактериальной интерференции [4,5]. Снижение количества индигенной микрофлоры провоцирует избыточный рост добавочной микрофлоры, что и прослеживается в настоящей работе.

При микробиологическом исследовании через 1 месяц применения препаратов у пациентов 1 группы можно было отметить относительно положительную динамику, что подтверждает не только противовирусную активность препарата, но и бактериальную, противовоспалительную. Степень обсеменения индигенной микрофлорой на фоне применения препарата Деринат достоверно увеличилась до 10^3 КОЕ/мл, что привело к незначительному снижению представителей транзитной микрофлоры. Во второй группе транзитная микрофлора осталась без изменения, явления дисбиоза стали менее выражены за счет незначительного сокращения количества добавочной микрофлоры, однако роста нормальной микрофлоры не наблюдалось. В третьей группе – показатели микрофлоры остались без изменений.

У детей 4 группы отмечали прогрессирование дисбиоза в носоглотке за счёт повышения интенсивности роста среднепатогенной микрофлоры. Были выявлены следующие представители добавочной микрофлоры: среднепатогенные α -гемолитические стрептококки со степенью обсеменения более 10^4 КОЕ/мл были выделены у 14 (47%) детей. Дрожжеподобные грибы рода *Candida* дали рост только у 1 ребенка (4%).

Результаты указанных исследований свидетельствуют о хорошей профилактической эффективности, иммуномодулирующей активности и безопасности применения препарата Деринат. Профилактический прием препарата Деринат в течение 1 месяца продемонстрировал повышение иммунорезистентности детей, что подтверждается увеличением сроков посещаемости детского учреждения, отсутствием заболеваний на момент приема препарат. Все это позволяет рекомендовать включение данного препарата в программы иммунореабилитации и профилактики ОРВИ и ОРЗ у детей.

Литература

1. Национальный стандарт Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика». М.: Стандартиформ. 2005; 34 с.
2. Тулунов Д.А. Применение стафилококкового бактериофага у детей в лечение хронического аденоидита ассоциированного со стафилококковой инфекцией. Российская ринология. 2009, №2; С.64
3. Шиленкова В.В. Рациональный подход к диагностике и лечению заболеваний носоглотки у детей // Новости здравоохранения.- Ярославль, 2002.- Выпуск 2.- С.28-32.
4. Brook I. Bacterial interference. Critical Reviews in Microbiology. 1999; 25, P.155–72.
5. Brook I., Yocum P. Bacterial interference in the adenoids of otitis media prone children. Pediatric Infectious Disease Journal. 1999; 18, P. 835–7.
6. Brook I., Shah K., Jackson W. Microbiology of healthy and diseased adenoids. Laryngoscope. 2000;110; P. 994–9.
7. DeDio, R. M., Tom, L. W. C., McGowan, K. L. et al. Microbiology of the tonsils and adenoids in a pediatric population. Archives of Otolaryngology—Head and Neck Surgery. 1998;114:P. 763–5.
8. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке» РУДН, Москва, 2010г.
9. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке» РУДН, Москва, 2009г.
10. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке» РУДН, Москва, 2008г.
11. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке» РУДН, Москва, 2007г.
12. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке» РУДН, Москва, 2006г.
13. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке» РУДН, Москва, 2005г.
14. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке» РУДН, Москва, 2004г.
15. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке» РУДН, Москва, 2003г.
16. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке» РУДН, Москва, 2002г.
17. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке» РУДН, Москва, 2001г.
18. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке» РУДН, Москва, 1999г.
- 19.